

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
SÄURESEKRETIONSHEMMENDE WIRKUNG DER SUBSTANZ CR 242
AUF DIE MAGENSEKRETION BEIM MENSCHEN

ALFRED LUBBERICH

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0050

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich)

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
SÄURESEKRETIONSHEMMENDE WIRKUNG DER SUBSTANZ CR 242
AUF DIE MAGENSEKRETION BEIM MENSCHEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ALFRED LUBBERICH

aus Krefeld

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. J. Fischer

Referent:

Professor Dr. Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfelde

Korreferent:

Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Dezember 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
(Grundlagen - Kerngedanke und - problem)	
Das Ulcus pepticum	1
Physiologie der Magensaftsekretion	2
Pathophysiologie der Magensaftsekretion und	
Ätiopathogenese des Gastroduodenalulcus	2
Therapie des Gastroduodenalulcus	4
II. BESCHREIBUNG DER SUBSTANZ CR 242	10
Chemie	10
Toxikologie	10
Teratologie und Fortpflanzungsuntersuchungen	10
Pharmakologische Untersuchungen	11
III. AUFGABE UND PROBLEMSTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	14
IV. METHODIK, PATIENTENGUT UND VERSUCHSGRUPPEN	16
V. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN	21
Tabellarische Übersicht	21
Statistische Auswertung der einzelnen Versuchsgruppen	28
VI. DISKUSSION	33
Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen unter Berücksichtigung der verschiedenen Fragestellungen	33
Welches ist das Ergebnis dieser Arbeit?	36
Welche Folgerungen können aus den Ergebnissen für die Klinik gezogen werden?	37
VII. ZUSAMMENFASSUNG	39
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	40

1	1. Einleitung
2	2. Zielsetzung und Aufgabenstellung
3	3. Methodik und Vorgehensweise
4	4. Ergebnisse und Diskussion
5	5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
6	6. Literaturverzeichnis
7	7. Anlagen
8	8. Danksagung
9	9. Impressum
10	10. Glossar
11	11. Index
12	12. Register
13	13. Anhänge
14	14. Tabellenverzeichnis
15	15. Bildverzeichnis
16	16. Formelverzeichnis
17	17. Abkürzungen
18	18. Symbole
19	19. Zeichnungen
20	20. Diagramme
21	21. Tabellen
22	22. Bilder
23	23. Formeln
24	24. Abkürzungen
25	25. Symbole
26	26. Zeichnungen
27	27. Diagramme
28	28. Tabellen
29	29. Bilder
30	30. Formeln
31	31. Abkürzungen
32	32. Symbole
33	33. Zeichnungen
34	34. Diagramme
35	35. Tabellen
36	36. Bilder
37	37. Formeln
38	38. Abkürzungen
39	39. Symbole
40	40. Zeichnungen
41	41. Diagramme
42	42. Tabellen
43	43. Bilder
44	44. Formeln
45	45. Abkürzungen
46	46. Symbole
47	47. Zeichnungen
48	48. Diagramme
49	49. Tabellen
50	50. Bilder
51	51. Formeln
52	52. Abkürzungen
53	53. Symbole
54	54. Zeichnungen
55	55. Diagramme
56	56. Tabellen
57	57. Bilder
58	58. Formeln
59	59. Abkürzungen
60	60. Symbole
61	61. Zeichnungen
62	62. Diagramme
63	63. Tabellen
64	64. Bilder
65	65. Formeln
66	66. Abkürzungen
67	67. Symbole
68	68. Zeichnungen
69	69. Diagramme
70	70. Tabellen
71	71. Bilder
72	72. Formeln
73	73. Abkürzungen
74	74. Symbole
75	75. Zeichnungen
76	76. Diagramme
77	77. Tabellen
78	78. Bilder
79	79. Formeln
80	80. Abkürzungen
81	81. Symbole
82	82. Zeichnungen
83	83. Diagramme
84	84. Tabellen
85	85. Bilder
86	86. Formeln
87	87. Abkürzungen
88	88. Symbole
89	89. Zeichnungen
90	90. Diagramme
91	91. Tabellen
92	92. Bilder
93	93. Formeln
94	94. Abkürzungen
95	95. Symbole
96	96. Zeichnungen
97	97. Diagramme
98	98. Tabellen
99	99. Bilder
100	100. Formeln

I. EINLEITUNG

Grundlagen - Kerngedanke und -problem

Das Ulcus pepticum

Pathologische Anatomie:

Bei den umschriebenen Defektbildungen der Magenschleimhaut unterscheidet man nach dem Befund nach H.U. ZOLLINGER (74): 1. die akute hämorrhagische Magenerosion, 2. das Ulcus simplex akutum ventriculi/duodeni und 3. das Ulcus chronicum. Pathologisch-anatomisch versteht man unter Ulcus einen mehr oder weniger tiefgreifenden Gewebsdefekt einer vom Epithel überzogenen oder bedeckten Oberfläche. Bei Schleimhäuten mit Drüsenstrukturen bezeichnet man einen Defekt noch als Erosion, wenn die intakte muskularis mukosae den Defekt zur Tiefe hin begrenzt. Unter dem descriptiven anatomischen Aspekt ist mithin allein die Tiefenausdehnung des Defektes für die Charakterisierung als Ulcus oder Erosion maßgebend. Mit der Bezeichnung "peptisch" wird die anatomische Definition für das Geschwür des Magen-Darm-Traktes gleichsam pathogenetisch eingeengt, da für die Entwicklung dieser Ulcera das Einwirken des Magensaftes Voraussetzung ist (nach K. ELSTER, 28). Das akute peptische Geschwür findet man heutzutage relativ selten (z.B. nach Verbrennungen, z.B. nach Schädel-Hirn-Traumen). Das eigentliche klinische Problem ist das chronische Geschwür, das von einem Wall von Bindegewebe und Entzündungszellen umgeben ist. Die Heilungstendenz ist geringer. Die benötigte Zeit liegt im Durchschnitt zwischen 4 und 8 Wochen. Der Name peptisches Geschwür wurde von Quincke 1882 geprägt in der richtigen Erkenntnis, daß es sich letzten Endes um eine Läsion durch Andauung handelt (nach L. DEMLING, 21).

Vorkommen:

Das Geschwürsleiden ist vom 20. Lebensjahr an eine häufige Erkrankung. In Deutschland wird von dem Ulcusleiden knapp jeder 10. Erwachsene betroffen (19, 49, 55). Männer überwiegen gegenüber den Frauen im Verhältnis 4 zu 1. Die Zahl der Ulcuskranken nimmt zu, und zwar zugunsten des ohnehin schon überwiegenden Duodenalgeschwürs. Derzeitige Relation Ulcus duodeni zu Ulcus ventriculi in den meisten zivilisierten Ländern 4 zu 1. Beide Geschwürsformen werden zu einer Einheit zusammengefaßt, da ihnen Morphologie und auch Pathogenese zumindest in qualitativer Hinsicht gemeinsam sind (21).

Physiologie der Magensaftsekretion

Die Reglermechanismen der Magensaftsekretion sind noch nicht restlos geklärt, obwohl klinische und experimentelle Befunde das Wissen über die Magensekretion in den letzten Jahren sehr erweitert haben. Die sekretorische Aktivität des Magens wird im allgemeinen in 3 Phasen gesehen.

Wir unterscheiden (hier nach H. DAVENPORT, 18)

1. die direkte vagale Auslösung der Magensekretion (nervöse oder cephalische Phase),
2. die gastrische Phase der Magensekretion und 3. die intestinale Phase der Magensaftsekretion.

Die klinisch bedeutsamste Rolle spielen die cephale und die gastrische Phase. Bei der ersteren werden die Sekretionsreize auf nervalem Wege (Nervus vagus) direkt zu den Parietal-, Haupt- und Schleimzellen geleitet (18). Wichtig ist, daß zugleich die gastrinproduzierenden Zellen der Antrumschleimhaut zur Abgabe des Gastrin in das Blut angeregt werden (1, 20). Der chemische Überträgerstoff ist jeweils das Acetylcholin. Weiterhin macht der Vagus die Belegzellen empfindlicher für den Histamin- und Gastrinreiz (24, 47). Bei der gastrischen Phase der Magensekretion, welche mit dem Eintritt der Nahrung in den Magen beginnt, spielt das Gastrin als physiologischer Sekretionsstimulus die zentrale Rolle. Seine Abgabe ins Blut wird im wesentlichen durch die mit der Nahrungsaufnahme verbundene Dehnung des Magens, durch chemische Reize (Proteinspaltprodukte, spezielle Säurelocker) und die Neutralisierung des Antrummilieus hervorgerufen (18, 25, 1, 8, 52, 26). Das ins Blut abgegebene Gastrin, welches bei der Leberpassage nicht inaktiviert wird, regt am Magen die Säure- und Pepsinsekretion an, daneben aber auch Volumen- und Enzymgehalt der Pankreassekretion (18). Neben der direkten Stimulation der Magenschleimhaut sensibilisiert Gastrin die Beleg- und Hauptzellen gegen alle sekretorisch wirksamen Reize chemischen und nervösen Ursprungs (66). Die intestinale Phase der Magensaftsekretion ist wohl von untergeordneter Bedeutung. Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß eine Reihe physiologischer Inhibitoren der Magensaftsekretion aus der Dünndarmschleimhaut stammen (Sekretin, Pankreozymin/Cholecystokinin, Serotonin).

Pathophysiologie der Magensaftsekretion und Ätiopathogenese des Gastroduodenalulcus (= GDU)

Die Ursache des Geschwürleidens und der Geschwürsbildung kennt man nicht, wohl aber große Teile des pathogenetischen Mechanismus. Einmütigkeit besteht unter den Gastroen-

terologen sicher in einem Punkt, daß für die Entstehung des "peptischen" Ulcus proteolytisch aktiver Magensaft unabdingbare Voraussetzung ist. Nach wie vor gilt jedenfalls der Satz von Schwartz (1910): Ohne Säure kein Ulcus! (zitiert bei 55 und 41). N. HENNING (37) möchte diesen Satz jedoch modifiziert sehen in "Ohne aktive Magenprotease kein Ulcus", da auch die Magenfermente bei der Entstehung des Geschwürleidens mitwirken. Die Salzsäure des Magens ist eine außerordentlich starke Säure. Ihre Produktion vollzieht sich in den Parietalzellen in gleichbleibender Konzentration von 165 mval/l., die etwa einem pH von 0,87 entspricht (6). Die Salzsäure des Magens stellt zugleich ein optimales pH-Milieu für die Aktivität des Pepsins her. Peptische Ulcera kommen nur in jenen Organen vor, welche mit Magensaft in Berührung kommen. Daraus kann aber nicht gefolgert werden, daß die peptischen Läsionen nur und nicht einmal immer vorwiegend durch Andauung zustande kommen, wie es die klassische peptische Theorie der Ulcuserstehung (BÜCHNER 11, 12) besagt. Diese läßt die Frage der örtlichen Manifestationsfaktoren offen (siehe bei 7). In der Ätiopathogenese des GDU wird in der Literatur heute ein sehr großes Ursachenspektrum diskutiert (siehe Übersicht Seite 6). Es ist vorstellbar, daß nur bei einer bestimmten Konstellation mehrerer Ursachenfaktoren wie Blutcirculationsstörungen (klassische Gefäßtheorie nach 35, 69 und von Bergmann siehe bei 43) oder durch Beeinträchtigung der Schleimhautschutzmechanismen etwa bei einer Gastritis (klassische Entzündungstheorie nach 46) der Magensaft eine gewebsschädigende Wirkung entfalten kann. Nach moderner Auffassung wird die Entstehung des Gastroduodenalulcus auf eine Störung des Gleichgewichtes zwischen sog. aggressiven, ulcusbegünstigenden Faktoren und defensiven, ulcusverhütenden Faktoren, welche gleichzeitig auf die Mukosa einwirken, zurückgeführt (siehe bei 28, 21 und 42). Dabei kommt der Salzsäure-Pepsin-Sekretion des Magens eine zentrale pathogenetische Bedeutung zu, da sie die gemeinsame Endstrecke der aggressiven Faktoren darstellt. In erster Linie hängt die Magensaftsekretion von den beiden wichtigsten physiologischen Stimuli - dem Nervus vagus und dem Gastrin - ab und natürlich von der Belegzellmasse, von der die Menge der sezernierbaren Salzsäure direkt abhängt. Wichtig ist auch der Befund, daß die Belegzellmasse unter dem kontinuierlichen Einfluß von sekretionsauslösenden Substanzen zunehmen kann! Dies ist in Tierversuchen (z.B. 15) nachgewiesen worden. Hier sei das Naturexperiment "Zollinger-Ellison-Syndrom" (75) erwähnt, bei dem POLACEK (60) eine Belegzellhyperplasie nachgewiesen hat. Es ist auch anzunehmen, daß ein dauernd gesteigerter Vagustonus zu einer Belegzellhyperplasie führt (51).

In der Pathogenese dieser beiden Geschwüre sollen jedoch noch kurz die wichtigsten Un-

terschiede herausgestellt werden. So werden bei Patienten mit einem Duodenalulcus in der Regel erhöhte Säuresekreptionswerte gefunden, und zwar sowohl bei der Basalsekretion als auch bei der stimulierten Säuresekretion (2, 73). Nach DRAGSTEDT (24) ist das Ulcus duodeni Folge einer vagalen Hypersekretion und Hyperperistaltik. Das Magengeschwür entsteht nach DRAGSTEDT aufgrund einer verlängerten antralen Gastrinfreisetzung bei verzögerter Magenentleerung (27). Durch die Entleerungsverzögerung des Magens kommt es zu einer länger andauernden Antrumdistension und Neutralisierung des Antrummilieus und als Folge der dadurch hervorgerufenen Gastrinausschüttung letztlich zu einer der Nahrungsaufnahme inadäquaten Magensekretion. Die Entleerungsverzögerung des Magens kann die Ursache dabei in einer Vagushypofunktion (oder Sympaticus-Hyperfunktion) finden oder auch in einer organisch bedingten Stenose im Pylorusbereich (siehe bei 41). Außerordentlich häufig werden bei Magengeschwüren Schleimhautveränderungen gefunden. So fanden STADELMANN und andere häufig eine chronisch-atrophische Gastritis, welche sich in der Regel vom Antrum in Richtung Cardia entwickelt (65). Es besteht sogar eine Beziehung zwischen Ulcuslokalisation und Säuresekreptionsleistung des Magens. Die Säuresekretion nach maximaler Stimulation nimmt entsprechend der Ulcuslokalisation von distal nach proximal ab (51).

Zusammenfassend kann zur Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs folgendes gesagt werden. Bezogen auf die summarisch zusammengefaßten, als aggressiv und defensiv bezeichneten pathogenetischen Faktoren kann gefolgert werden, daß beim Ulcus duodeni der aggressive Faktor die vorherrschende Rolle spielt, daß ein Zuviel des aggressiven Magensaftes vorliegt. Bei der Entwicklung des Magenulcus steht dagegen mehr die Alteration der defensiven Faktoren im Vordergrund, da die häufig zu beobachtende Subazidität gleichsam zur Aggression nicht ausreicht (28).

Therapie des Gastroduodenalulcus

Die konservative Therapie des GDU ist in den letzten 50 Jahren im wesentlichen gleich geblieben. So finden wir z.B. bei L. RÜTIMAYER (62) bereits 1921 folgende Richtlinien zur Behandlung des Magengeschwürs:

1. Ruhigstellung des ganzen Menschen (Psyche und Magendarmkanal, evtl. medikamentös gestützt).
2. Diät.
3. Schmerzbekämpfung (angegeben wird u.a. Atropin).
4. Kausale medikamentöse Behandlung des Ulcus-Processes selbst. Als Medikament wird

erwähnt Bismut, dem folgende Wirkungen zugeschrieben werden: Bildung einer mechanischen Schutzschicht, adstringierende und blutstillende, krampf- und schmerzstillende, sekretionshemmende und granulationsfördernde Wirkung, außerdem Förderung der Schleimsekretion!

5. Medikamentöse Behandlung der Hyperazidität (Natriumbikarbonat, Magnesia usta, Aluminiumsilikat, Ölkur).

6. Verbot mechanisch oder chemisch reizender Speisen.

Diese Richtlinien gelten im wesentlichen heute auch noch. Sie entsprechen sogar dem grundsätzlichen Ziel der Behandlung des *Ulcus pepticum*, nämlich die Schwächung der Aggressionsmechanismen und die Stärkung der defensiven Mechanismen (42). Die Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung derjenigen Pharmaka, welche gegen die aggressiven Faktoren bei der Ulcusentstehung gerichtet sind. Sie sind in erster Linie beim *Ulcus duodeni* einzusetzen.

1. Substanzen, die sezernierte Salzsäure und Pepsin neutralisieren bzw. inaktivieren

a) Antazida

(z.B. Natrium bicarbonicum, Calcium carbonicum, Magnesium oxydatum)

b) Antipeptika

(z.B. Amylopectin)

2. Substanzen, die die Säure-Pepsin-Sekretion hemmen

a) Enteroastrone

(z.B. Sekretin, Pankreozymin/Cholezystokinin, Glukagon)

b) Anticholinergika

(z.B. Atropin, Banthin, Propanthelin, Poldin)

c) Histidinokarboxylasehemmer

(z.B. Brocetine)

d) Antigastrine

(z.B. 2-phenyl-2(2-pyridyl)-thioazetamide)

Tabelle 1 (nach H.A. SCHMIDT, 64)

Von den in der Tabelle 1 zusammengestellten Substanzen spielen heute in der Therapie erst 2 Gruppen eine wesentliche Rolle, nämlich die Antazida und die Anticholinergika. Die Antazida neutralisieren die ins Magencumen abgegebene Säure. Dadurch wird zugleich das pH des Magensaftes angehoben, wodurch die proteolytisch wirksamen Fermente weitge-

- A) Cephaloneurale und cephalohumorale Störungen:
Großhirn (Psychischer Stress, Beispiel "Exekutiv-Affe" (9))
Hypothalamus (und Vagus siehe bei 10)
N. vagus (wohl wichtigster Weg über den viele Störfaktoren laufen) vermehrte Magen-
sekretion, beschleunigte Magenentleerung, Belegzellhyperplasie?
Kephalohumoraler Weg: Hypothalamus-Hypophyse-(ACTH)-NNR-Korticoide (37, 63, 67);
Hypophyse: Gastrotropes Hormon (63)?
NNR: Gray: "No adrenal no ulcer" zit. bei 37
- B) Gastrische Störungen:
Schleimbarriere (mechanischer und chemischer Schutz, Dismukopolysaccharidose bei
chron. Leberkrankheiten (29), Dysgastrose (63)), Schleimhautzellen (Spezifische Zell-
resistenz gegen Magensaft? (45)); Regenerationsfähigkeit der Schleimhaut (21); Nicht-
saure Komponente des Magensekretes (21) und Interstitielle Komponente (38); Durch-
blutung der Schleimhaut (Gefäßtheorie s. Text); Schleimhautschädigung durch Entzün-
dung (Entzündungstheorie s. Text); Gastrinmechanismus (1, 3, 8); Gastrone (4) verhin-
dert angeblich die Bildung oder die Wirkung von Gastrin. Beleg- und Hauptzellmasse,
davon direkt abhängig die Säure-Pepsin-Sekretion, Entleerungsstörungen des Magens
(organisch, funktionell).
Hier seien erwähnt: Mechanisch und chemisch reizende Speisen, Pufferkapazität der
Nahrung, Säurelocker (Coffein, Alkohol), Drogen und andere schädigende Agenzien.
- C) Intestinale Störungen:
Alkalische Sekrete von Dünndarm und Pankreas (Duodenaldressing (63)); gestörte (ner-
vale oder humorale) Rückkopplungsmechanismen; Reflux von Gallensäuren (21)
- D) Erkrankungen mit erhöhter Ulcushäufigkeit (nach 37, 53, 63); Zollinger-Ellison-Syn-
drom (75); Hyperparathyreoidismus (5); Chronische Pankreatitis; Zustand nach AV-
Shunt Operation; Polycythämie
- E) Heredität und Ulcus pepticum
Blutgruppe (Blutgruppe 0 häufiger mit Ulcus bei Hypersekretion, Blutgruppe A häufiger
mit Ulcus bei Hyposekretion (30). Bei Nichtsekretores von Blutgruppenantigenen Ul-
cushäufigkeit erhöht (hier n. 53); (Ferner über Konstitutionstyp? Vagotoniker? Ange-
boren vermehrte Belegzellmasse?)
- F) Weitere diskutierte Einflüsse
Sexualhormone (37, 63); Größere Belegzellmasse der Männer gegenüber den Frauen
(16); Schädigende mechanische Einflüsse (siehe bei 7)

Übersicht zur Ätiopathogenese des Ulcus pepticum.

Die einzelnen Faktoren, die selbst oder deren Veränderung bei der Entstehung des Gastro-
duodenalulcus eine Rolle spielen können, werden hier z.T. nur angedeutet. Sie spiegeln
die Vielfalt der in der Literatur diskutierten Ursachen des Ulcus pepticum wieder. Die kli-
nisch wichtigsten Faktoren werden im Text dargelegt.

hend inaktiviert werden. Das Antazidum verläßt jedoch innerhalb von 5 - 30 Minuten den Magen (32) und wird damit unwirksam. Wollte man alle sich bildende Säure neutralisieren, müßte man alle 30 - 45 Minuten ein Antazidum geben, was zur Alkalose und je nach Wahl des Antazidums zu weiteren Komplikationen führen würde. Eine zu intensive Alkalisierung hätte noch einen wesentlichen Nachteil: Durch Anheben des pH im Antrum würde eine Gastrinausschüttung provoziert. Aus diesem Dilemma hilft die Beobachtung, daß eine totale Neutralisierung des Magensaftes weder für die Ulcusheilung noch für die Schmerzbesichtigung notwendig ist. Wenn auch nicht eindeutig bewiesen ist, daß die Antazida die Ulcusheilung begünstigen, so ist doch eine Wirkung auf den Ulcusschmerz eindeutig (32)!

Die Anticholinergika bewirken durch eine vagale Hemmung eine Reduktion der Magensaftsekretion (19). Es ist bisher nicht gelungen Anticholinergika zu synthetisieren, die selektiv die Sekretion der Fundusdrüsen hemmen, sodaß bei diesen Pharmaka der Abstand zwischen nachweisbarer Verminderung der Säurepepsinsekretion und unerwünschter Nebenwirkungen verhältnismäßig gering ist (64). Durch die spasmolytische Eigenschaft der Anticholinergika kann eine vorübergehende Besserung des Ulcusschmerzes erzielt werden. Außerdem kann durch sie die Verweildauer gleichzeitig mitgegebener Antazida im Magen verlängert werden. Die Anticholinergika sind nur beim Ulcus duodeni indiziert. Beim Ulcus ventriculi sind sie im allgemeinen sogar kontraindiziert, wegen der häufig vorhandenen Entleerungsverzögerung des Magens. Die anderen in der Tabelle 1 genannten Substanzen besitzen zwar großes theoretisches Interesse (insbesondere Sekretin und die Antigastrine), aber sie haben noch keine praktische klinische Bedeutung.

Bei der Behandlung des Magengeschwürs spielen neben den Antazida die Substanzen eine wichtige Rolle, welche die defensiven Mechanismen verstärken. Die Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über einige dieser Pharmaka, welche z. Zt. in diesem Sinne therapeutische Verwendung finden.

Substanzen mit vorwiegend direkter Wirkung auf das peptische Geschwür:

1. Bismutum subnitricum
2. Silbereiweiß-Azetyltannat (Targesin^R)
3. Azulen (Azulon^R)
4. Karboxymethylzellulose-Na (Mazur^R)
5. Carbenoxolon-Na (Biogastrone^R)

Tabelle 2 (nach H.A. SCHMIDT, 64)

Die Substanzen 1 - 3 haben antiphlogistische oder adstringierende Wirkungen an der Magenschleimhaut. Sie werden am meisten in Form von Rollkuren, deren psychologische Wirkung sicher nicht zu unterschätzen ist, angewendet.

Wesentlich interessanter erscheinen jedoch Pharmaka, von denen angenommen wird, daß sie direkt einen Einfluß auf die Geschwürswunde des Magens haben. Hier ist in erster Linie das Carbenoxolon zu nennen. Die heilungsfördernde Wirkung des Carbenoxolons beruht nicht auf einer antaziden oder antipeptischen Wirkung, sondern auf einer verstärkten Magenschleimsekretion (31), auf einem veränderten Turnover der Schleimhautzellen und einer gesteigerten Proliferation der schleimproduzierenden Epithelzellen am Rande des Geschwürkraters (71, 58, 22). An dieser Stelle seien noch synthetische, schleimartige Substanzen wie die Karboxymethylzellulose erwähnt, die exogen zugeführt werden müssen und die Geschwürswunde durch einen filmartigen Belag schützen sollen. Unter ähnlicher Vorstellung wurden verschiedene, meist antazidahlaltige Gele entwickelt.

Die Therapie des peptischen Geschwürs kann, wie man aus dem bisher Gesagten ersehen kann, durchaus nach rationalen Gesichtspunkten erfolgen. Es fällt jedoch auf, daß zwischen theoretischer Vorstellung des Wirkungsprinzips und dem tatsächlich klinisch gesicherten therapeutischen Erfolg erhebliche Differenzen bestehen (64). Nach E. HAFTER ist bei gesicherter Ulcusdiagnose die konservative Therapie zu 90 % der Fälle erfolgreich, schon deshalb, weil das gastroduodenale Ulcus eine ausgezeichnete spontane Heilungstendenz hat. Bis heute existiert keine konservative Maßnahme, von der man mit Sicherheit behaupten kann, daß sie die Ulcusheilung begünstigt oder beschleunigt (32)! Eine Ausnahme bildet wohl inzwischen das Carbenoxolon beim Magengeschwür (61). Die ausgezeichnete spontane Heilungstendenz des GDU wird von fast allen Autoren erwähnt. Dem steht doch gegenüber, daß nach 2 Jahren die Rezidiv-Quote bei über 50 % liegt (49). Eine operative Behandlung wird bei Patienten mit Duodenalulcus in etwa 40 % und bei Patienten mit Magengeschwüren in etwa 20 % notwendig (48). Nach KAEßS und RAPP (43) beträgt die Zahl der Ulcuspatienten, welche einer operativen Behandlung zugeführt werden müssen für das Ulcus ventriculi 43 % und für das Ulcus duodeni 34 %. Die Probleme der chirurgischen Behandlung des GDU (z.B. Letalität, Ulcusrezidiv nach Op., Früh- und Spätkomplikationen) sollen hier nicht diskutiert werden.

Trotz intensiven Bemühens um sogenannte physiologische Operationen (siehe bei HOLLE, 39, 40) führen die operativen Eingriffe am Magen doch häufig zu tiefgreifenden mechanischen und funktionellen Störungen der Verdauungsfunktion. Hier soll nur erwähnt werden, daß der "operierte Magen" in den internistischen Lehrbüchern ein eigenes Kapitel darstellt.

Ein neuer Weg in der kausalen medikamentösen Therapie, sowohl des Magen- als auch des Zwölffingerdarmgeschwürs, schien gefunden auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen mit der Substanz CR 242. Die Substanz CR 242 erscheint besonders gut geeignet das Gleichgewicht zwischen den defensiven und aggressiven Faktoren, welche auf die Magenschleimhaut einwirken, wiederherzustellen, da sie einerseits sowohl die Säure- als auch die Pepsinsekretion des Magens hemmen kann, andererseits aber zugleich auch offensichtlich eine Schutzwirkung auf die Magenschleimhaut ausübt.

Über die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse berichtet der folgende Teil dieser Arbeit.

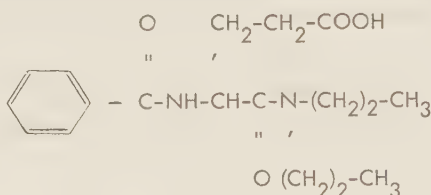
II. BESCHREIBUNG DER SUBSTANZ CR 242

Überblick über die toxikologischen und pharmakologischen tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse.

Chemie

Chemisch ist CR 242 ein N-Benzoyl-N', N'-di-n-propyl-DL-isoglutamin.

Die Strukturformel besitzt folgende Konfiguration:



Molekulargewicht: 334,4

Schmelzpunkt: 148 - 149° C.

Toxikologie

a) Akute Toxizität: Die LD₅₀ (in mg/kg Körpergewicht) lag bei der Maus bei i.v. Gabe um 2250, bei i.p. Gabe um 2775 und bei oraler Gabe um 8070.

b) Subakute und chronische Toxizität: Ratten erhielten über 3 bzw. 4 Monate täglich Dosen zwischen 500, 2000, 3000 und 5000 mg/kg Körpergewicht. Hinsichtlich des Verlaufes des Körpergewichtes, des Wachstums, der Nahrungsaufnahme, des Gewichtes und der Histologie der wichtigsten Organe nach Abschluß der Versuche, sowie des roten und weißen Blutbildes, fand sich kein Unterschied zu den Tieren der jeweiligen Kontrollgruppen.

Das gleiche gilt für Hunde, die über 6 Monate mit einer Tagesdosis von 600 mg/kg behandelt worden waren.

Teratologie und Fortpflanzungsuntersuchungen

Sie wurden bei drei Tierspezies (Mäusen, Ratten und Kaninchen) durchgeführt. Es konnten keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität der Muttertiere, sowie auf eine vermehrte Mißbildungsrate oder eine gesteigerte Sterblichkeit der Feten gefunden werden.

Pharmakologische Untersuchungen

a) Sekretionshemmende Wirkungen:

Die hemmenden Wirkungen von CR 242 auf die Magensekretion wurden in einer Reihe verschiedener Untersuchungsverfahren geprüft. Bei der Shay-Ratte ließ sich eine deutliche, dosisabhängige Hemmwirkung der Substanz nachweisen. Die Hemmwirkung von CR 242 auf die Magensekretion ließ sich auch durch Untersuchungen an Ratten mit Magen fisteln, an Meerschweinchen (mit einer ähnlichen Technik wie bei der Shay-Ratte) sowie am Pawlow'schen Hund nachweisen. Demgegenüber muß beachtet werden, daß Untersuchungen, die dem Nachweis der anticholinergischen Wirksamkeit einer Substanz dienen, für das CR 242 im wesentlichen negative Ergebnisse hatten. So ließ sich die durch Carbaminoylcholin angeregte Tränensekretion bei der Ratte durch CR 242 nicht beeinflussen. Das gleiche gilt für die durch Pilocarpin stimulierte Parotissekretion des Kaninchens. Auch die Gallensekretion bei der Ratte wurde nicht vermindert. In einer besonderen Versuchsanordnung konnte gezeigt werden, daß beim CR 242 keine Tachyphylaxie zu erwarten ist. Bei Ratten wurde die Substanz zunächst über einen Zeitraum von 90 Tagen verabfolgt und dann die Behandlung für 5 Tage ausgesetzt. Danach führte eine Dosis von 500 mg/kg CR 242 (i.p.) bei der Shay-Ratte zu einer Reduzierung der Magensekretion um 58 %. Bei den Kontrollen, die während der 90tägigen Vorbehandlungsperiode physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten, betrug der entsprechende Wert 52 %. Vergleichende Untersuchungen der Magensekretion mit Atropin und CR 242 zeigten, daß sich die beiden Substanzen in einer Kombinationsbehandlung in ihren Wirkungen gegenseitig nicht beeinflussen, und daß lediglich eine Addition der Effekte zu verzeichnen war. Das gleiche gilt für CR 242 und Serotonin. Auffällig war, daß CR 242 die Pepsinsekretion stärker reduzierte als die Gesamtazidität und das Magensaftvolumen, während Atropin diese 3 Parameter in ungefähr der gleichen Weise beeinflusste (siehe Tabelle 3).

Dosis mg/kg i.p.		Volumen	Pepsin (insgesamt)	Gesamtacidität
CR 242	0	0	0	0
	250	26,0	42,3	15,0
	500	49,4	62,0	41,2
	750	62,1	76,8	57,2
Atropin	5	31,8	42,9	41,2
	10	40,7	31,1	37,8
	30	69,3	69,1	56,9

Tabelle 3 Sekretionshemmende Wirkung von CR 242 und Atropin bei der Shay-Ratte. Angabe der Hemmwirkung gegenüber den Kontrollen in %-Werten (Jeder Wert stellt einen Durchschnitt von 10 Messungen dar.).

b) Schutzwirkung von CR 242 auf die Magenschleimhaut:

Bei Albino-Ratten, die lediglich mit einer 20%igen Glukose-Lösung ernährt werden, kommt es in der Regel zur Bildung multipler Magengeschwüre. Bei 45 mit CR 242 behandelten Ratten ließ sich nachweisen, daß CR 242 in der Lage ist, der Ulcuserkrankung entgegenzuwirken. Für orale Gaben betrug die ED_{50} 540 mg/kg. Die gleiche Wirkung der Substanz konnte bei Ratten demonstriert werden, welche durch ein Metallnetz für 20 Stunden immobilisiert wurden. Derartig behandelte Tiere neigen ebenfalls zur Bildung von Magengeschwüren. Bei der Dosis von 600 mg/kg subcutan (gegeben unmittelbar nach Beginn der Immobilisation) wurde im Vergleich zu den Kontrollen eine Hemmung der Ulcuserkrankung von 60,9 % ermittelt.

c) Untersuchungen über den Einfluß von CR 242 auf das Herz-Kreislauf-System und auf die Atmung:

Erst bei hoher Dosierung zeigte sich ein geringgradiger Einfluß wie mäßiger Blutdruckanstieg, leichte Bradycardie und mäßige Stimulierung der Atmung. Versuchstiere waren hier Katzen, Ratten und Kaninchen.

d) Untersuchung auf die Beeinflussung der Darmmotilität:

In vitro-Untersuchungen wurden am isolierten Meerschweinchendarm durchgeführt. Bestimmt wurde die Dosis, die die durch Bariumchlorid, Acetylcholin und Histamin bewirkten Kontraktionen um 50 % vermindert. Bei dieser Versuchsanordnung hat CR 242 lediglich eine muskulotrope, papaverinähnliche Wirkung gegenüber Bariumchloridspasmen, während die durch Acetylcholin und Histamin hervorgerufenen Kontraktionen unbeeinflusst bleiben. In vivo wurde die Beeinflussung der Transportgeschwindigkeit des Darminhaltes nach Markierung mit Kohle bei der Ratte durch Papaverin und CR 242 bestimmt. Die ED_{50} für die Hemmwirkung betrug beim CR 242 bei der i.p.-Applikation 860 mg/kg, beim Papaverin 29,2 mg/kg. Die Motilität des Duodenums von Katzen, angeregt durch eine Lösung von Carbaminoylcholin, wurde durch CR 242 selbst in Dosen von 400 mg/kg nicht beeinflusst.

e) Weitere pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß CR 242 keine Wirkung auf das Zentralnervensystem ausübt, keinen Antihistamin-Effekt und keine analgetischen oder anti-phlogistischen Wirkungen besitzt.

Wirkungsmechanismus der Substanz CR 242:

Der Wirkungsmechanismus der Substanz ist noch nicht geklärt. Auf Grund der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen kann bisher gesagt werden, daß die Substanz offenbar

keine anticholinergische oder Antihistamin-Wirkung besitzt. Ferner konnten keine anti-phlogistischen oder analgetischen Effekte sowie eine Beeinflussung des ZNS nachgewiesen werden. Man nimmt auf Grund der vorliegenden pharmakologischen Befunde an, daß sowohl die Schutzwirkung der Substanz auf die Magenschleimhaut, als auch die hemmenden Wirkungen auf die Magensekretion durch direkte Einwirkung auf die Magenschleimhautzellen zustandekommen.

III. AUFGABE UND PROBLEMSTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

In dem vorangegangenen Teil dieser Arbeit sollte aufgezeigt werden, daß die konservative Therapie des GDU im Gegensatz zu den Erkenntnissen der Ätiopathogenese in den letzten 50 Jahren keine wesentlichen Fortschritte gemacht hat. Weiterhin sollte gezeigt werden, daß sich mit der Substanz CR 242 ein neues Pharmakon für die Therapie des GDU anbietet, welches zugleich auf beiden Seiten jener Waage angreift, welche das Gleichgewicht zwischen den ulcusbegünstigenden und ulcusverhütenden Faktoren symbolisiert. Zumindest nach der theoretischen Vorstellung bietet sich somit ein neues Medikament an, welches zur konservativen, kausalen Therapie des GDU ausgezeichnet geeignet sein müßte. Wenn auch der Wirkungsmechanismus dieser Substanz noch nicht geklärt ist, so konnte er immerhin von dem der z.Zt. in der Therapie des GDU eingesetzten Medikamente abgegrenzt werden. Das bedeutet, es bietet sich ein völlig neues Medikament für die Therapie des peptischen Geschwürs an. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen hinsichtlich Toxizität, Teratologie, Fortpflanzung, den Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Atmung und das Zentral-Nervensystem ergaben sich keinerlei Hinweise, daß sich aus dem klinischen Einsatz der Substanz irgendein Schaden für den Menschen ergeben könnte.

Nun erkennen die meisten Autoren die natürliche Heilungstendenz des GDU an und damit auch die Schwierigkeit zur Wertbestimmung einer neuen medikamentösen Behandlung. In der hier vorgelegten Arbeit wird nicht der Versuch gemacht, eine heilungsfördernde Wirkung der Substanz CR 242 beim peptischen Geschwür nachzuweisen.

Vielmehr soll durch eigene Untersuchungen geprüft werden, ob die Substanz CR 242 die Säuresekretion des menschlichen Magens hemmen kann! Dies geschieht mit Hilfe der quantitativen Magensoftsekretonsanalyse mittels extragastraler Volumen- und Säurekonzentrationsbestimmung. Hier dürfen objektive Ergebnisse erwartet werden, denn nach CARD und MARKS (13) besteht zwischen der in der Zeiteinheit erfolgten Säuresekretion und der Belegzellmasse eine quantitative Beziehung. Sie fanden, daß für die Bildung von 1 mval HCL pro Stunde ca. 50 Millionen Belegzellen erforderlich sind. Bei maximaler Stimulierung ist die HCL-Sekretionsrate (mval/Stunde) ein Maß für die insgesamt vorhandenen säurebildenden Zellen (54).

Nach R. OTTENJANN (57) ist die Sekretion der proteolytischen Fermente Pepsin, Gastricin und des Intrinsic factors weitgehend mit der HCL-Sekretion korreliert. Die quantitative Analyse dieser Bestandteile des Magensekretes liefert daher keine wesentliche zusätzliche

Aussage für die Diagnostik der aggressiven Faktoren. Auch andere Autoren (18) sind der Meinung, daß beim Menschen die Säure- und Pepsin-Sekretion weitgehend parallel verläuft. Physiologischerweise werden sie auch durch die gleichen Stimuli ausgelöst (20). Die bisher einzige Ausnahme bildet hier das Sekretin, welches die Bildung von Pepsin fördert und die von HCL hemmt (14).

Bei der quantitativen Magensaftsekretionsanalyse sind nach maximaler Stimulierung gut reproduzierbare Ergebnisse zu erwarten, sofern man intensiv bemüht ist, alles während eines bestimmten Zeitabschnittes produzierte Magensekret vollständig zu gewinnen. Etwas problematischer ist allerdings die Aussagekraft der Basalsekretion. Die Basalsekretion kann nämlich bei ein und derselben Person an verschiedenen Tagen z.T. erhebliche Unterschiede zeigen. SUN und SHAY konnten auch bei einer wiederholt fünfstündig gemessenen Basalsekretion Differenzen um das dreifach nachweisen (68). Hinzu kommt, daß die Magensaftsekretion im Tagesrhythmus deutlichen Schwankungen unterliegt (23, 36, 50). Die Basalsekretion orientiert über die Intensität der endogenen Stimuli (insbesondere Vagus und Gastrin (54)). Um die Fehlerquellen von dieser Seite möglichst auszuschalten oder gering zu halten, wurden die Kontrolluntersuchungen immer zur gleichen Tageszeit und möglichst unter Fernhaltung äußerer Reize durchgeführt.

In der hier vorgelegten Arbeit wird mit Hilfe der quantitativen Magensaftsekretionsanalyse der Einfluß der Substanz CR 242 auf die Säuresekretion des Menschen untersucht. Es wird untersucht der säuresekreteionshemmende Einfluß der Substanz auf die Basalsekretion des Magens und auf die maximal mit Betazol stimulierte Säuresekretion.

Nach der Applikationsart und nach der Dosierung des Medikamentes können verschiedene Gruppen gebildet werden. In einer weiteren Versuchsanordnung wird untersucht, ob die Substanz CR 242 die Säuresekretion des Magens in der betazolstimulierten Phase hemmen oder gar unterbrechen kann. Entsprechend den vorgegebenen Versuchsgruppen können im einzelnen folgende Fragen formuliert werden:

1. Hat die Substanz einen hemmenden Einfluß auf die Basalsekretion des menschlichen Magens?
2. Hat die Substanz CR 242 einen säuresekreteionshemmenden Einfluß auf die betazolstimulierte Magensaftsekretion?
3. Besteht eine Abhängigkeit der Sekretionshemmung von der Applikationsart (oral, i.m.)?
4. Läßt sich eine Dosisabhängigkeit der Säuresekreteionshemmung nachweisen?
5. Vermag die Substanz die Magensekretion in der betazolstimulierten Phase zu hemmen oder gar zu unterbrechen?

IV. METHODIK, PATIENTENGUT UND VERSUCHSGRUPPEN

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 70 Versuchspersonen durchgeführt. Hierbei handelte es sich sowohl um gesunde Versuchspersonen, als auch um Patienten mit recht unterschiedlichen Erkrankungen. Es wurden nur diejenigen Versuchspersonen in die Versuchsreihe aufgenommen, welche eine ausreichend hohe Säuresekretionsrate in der Basalsekretionsphase bzw. in der betazolstimulierten Sekretionsphase hatten, damit die Hemmwirkungen der Substanz auf die Säuresekretion erfaßt werden konnten. Dieses gemischte Kollektiv an Versuchspersonen dient als Basis für weitere Untersuchungen bei definierten Patientenkollektiven (Ulcus-Kranken).

Um bei der Testung dieses auf die Magensaftsekretion inhibitorisch wirkenden Pharmakons mittels extragastraler Volumen- und Säurekonzentrationsbestimmung bei allen Probanden möglichst gleichwertige und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, mußten bei jeder einzelnen Untersuchung bestimmte Bedingungen eingehalten werden. Es hat sich heute überwiegend die quantitative Sekretionsanalyse nach den 1953 von KAY (44) angegebenen Richtlinien durchgesetzt. KAY übertrug die schon früher gemachte Beobachtung, daß die Nebenwirkungen hoher Histamindosen durch ein Antihistaminikum vermindert oder ganz aufgehoben werden, die Säuresekretion aber unbeeinflußt bleibt (33) auf den Menschen. So führte der von ihm 1953 inaugurierte maximale Histamintest durch Reizbeantwortung fast aller Belegzellen zu reproduzierbaren Säurewerten. In Deutschland hat R. OTTEN-JANN durch zahlreiche Veröffentlichungen (u.a. 56, 54) zu einer einheitlichen Durchführung der quantitativen Magensaftsekretionsanalyse wesentlich beigetragen. Bei der Durchführung der eigenen Magensaftsekretionsanalysen wurden die von ihm angegebenen Richtlinien eingehalten, welche sich ohne prinzipielle Unterschiede auch bei anderen Autoren finden (23, 59, 70).

1. Die Untersuchung wurde jeweils morgens nach vorangegangener, mindestens zwölfstündiger Nüchternphase bei der nüchternen Versuchsperson durchgeführt.
2. Der Proband mußte während der gesamten Untersuchung auf der linken Seite liegen.
3. Der Magensondierung folgte die Suche nach der optimalen Lage der Magensonde. Es wurde diejenige Stelle gesucht, an der sich der Magensaft leicht und kontinuierlich absaugen ließ. Der Kontrolle der günstigsten Sondenlage dienten ferner die Länge des eingeführten Magenschlauches, die Messung des pH-Wertes des gewonnenen Sekretes mittels eines Farbstoffindikatorpapiers, die Beurteilung des Aspektes des gewonnenen Sekretes und vor allen Dingen die Instillation und Wiedergewinnung von physiologischer Kochsalz-

lösung (von 100 ml einer NaCL-Lösung mußten mindestens 90 ml reaspiert werden (54)). Versuchspersonen, bei denen sich der Magensaft nicht kontinuierlich absaugen ließ, wurden nicht in die Versuchsreihe aufgenommen.

4. Der Suche nach der optimalen Sondenlage folgte eine 30-minütige Adaptationsperiode. Das Nüchternsekret und das während der Adaptationsperiode gewonnene Sekret wurde verworfen. Wir folgten hier der Empfehlung von SUN und SHAY (68), die beiden ersten Viertelstundenportionen der Basalsekretion zu verwerfen, da sie deutlich höher lagen als die folgenden, was mit einem Reiz durch den Vorgang des Schlauchschluckens und durch restliches Nüchternsekret erklärt wurde.

5. Der Adaptationsphase folgte nun die kontinuierliche, manuelle Absaugung des zu analysierenden Magensaftes mit Hilfe einer 20 ml Spritze. Das Sekret wurde in 15-Minuten-Portionen gesammelt.

6. Der Speichel durfte während der Aspirationsperiode nicht verschluckt werden. Die mit dem Reiz des Schlauchschluckens verbundene stark vermehrte Speichelsekretion ging während der Adaptationsperiode erheblich zurück, so daß die Patienten während der Untersuchungsperiode den Speichel vollständig ausspucken konnten.

7. Medikamente, vor allem Sedativa und Anticholinergika, sollten 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden.

Die Beurteilung der Säuresekreationsleistung des Magens erfolgte mit Hilfe der quantitativen Magensaftanalyse. Der gewonnene Magensaft wurde zunächst gefiltert. Dann wurden jeweils 5 ml des gewonnenen Magensekretes mit $n/10$ NaOH bis zum Umschlagspunkt des Farbstoffindikators Phenolrot (etwa pH 7,4) titriert. Auf diese Weise wurde die HCL-Konzentration (in mval pro Liter) für jede einzelne 15-Minuten-Sekret-Portion bestimmt. Aus der HCL-Konzentration und dem gewonnenen Magensekretvolumen (in ml) wurde die HCL-Menge jeder einzelnen Sekret-Portion bestimmt und damit letztlich die in der Zeiteinheit (Stunde = h) produzierte HCL-Menge in mval. Als Magensonde wurde meist ein Polyäthylenschlauch von 18 Ch. Stärke mit mehreren Perforationen im Bereich der Sondenspitze verwendet. Gelegentlich wurde eine etwas dünnere Sonde mit Metallolive benutzt.

Es war von vorneherein klar, daß eine konsequente Einhaltung der genannten Bedingungen Voraussetzung für eine exakte Wertermittlung war. Daneben wurde, um die objektive Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse zu erhöhen, folgende Versuchsmethodik gewählt: Kollektivvergleich der zu testenden Substanz CR 242 mit einer Placebo im doppelten Blindversuch.

Im einzelnen wurden folgende Versuchsgruppen gebildet:

Versuchsgruppe 1 (nach dem vorgegebenen Versuchsplan CR 242 1cA)

Patientengut:

Je zehn freiwillige, gesunde Versuchspersonen mit einer Basalsekretionsrate von möglichst 2 mval HCL pro Stunde oder mehr. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 55 Jahren (Durchschnittsalter 24,2 Jahre).

Versuchsablauf:

1. Bestimmung der Ausgangswerte der Basalsekretion durch eine 2stündige Messung im Anschluß an die Adaptationsperiode.
2. Es folgte die Behandlungsperiode.
Die Versuchspersonen nahmen zehn Tage lang viermal täglich die zu testende Charge ein. Die Versuchscharge war für jeden Patienten und je eine Behandlungsperiode getrennt verpackt. Die Versuchscharge wurde jeweils in Form von Tabletten oral verabreicht. Die CR 242-Tabletten enthielten 200 mg der Substanz.
3. Am Morgen des 11. Tages wurde nochmals eine Dosis der zu testenden Substanz verabreicht. Eine Stunde nach der Einnahme erfolgte die Medikamententestung wieder mit Bestimmung der Basalsekretionsrate über zwei Stunden.

Versuchsgruppe 2 (nach dem Versuchsplan 1cB)

Patientengut:

Je zehn stationäre Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen im Alter zwischen 28 und 62 Jahren (Durchschnittsalter 40,5 Jahre).

Versuchsablauf:

1. Bestimmung der Ausgangswerte der Basalsekretion durch Gewinnung des Magensaftes über 1 Stunde im Anschluß an die Adaptationsphase.
2. Es erfolgte die Behandlungsperiode.
Die Patienten nahmen zehn Tage lang viermal täglich die zu testende Charge ein, welche in Form von Tabletten oral gegeben wurde. Die CR 242-Tabletten enthielten 400 mg der Substanz.
3. Am Morgen des 11. Tages wurde nochmals eine Dosis der zu testenden Substanz verabreicht. Eine Stunde nach der Einnahme erfolgte die Medikamententestung mit Bestimmung der Basalsekretion über eine Stunde.

Der Unterschied zu Versuchsgruppe 1 lag in der Dosis der CR 242 enthaltenden Tabletten.

Anmerkung:

Bei dem Patienten, welcher die Versuchscharge Nr. 4 erhalten hatte, ging bei der Kontrolluntersuchung das Magensekret verloren. Nach Erhalt des Schlüssels zu Versuchsplan I cB - nach Beendigung der Versuche - stellte sich heraus, daß der Patient ein CR 242 enthaltendes Präparat eingenommen hatte. Es wurde der benachbarte Patient, welcher ein Placebo-Präparat erhalten hatte, aus der Versuchsreihe gestrichen. Somit konnten statistisch je neun Patienten ausgewertet werden.

Versuchsgruppe 3

In dieser Versuchsgruppe wurde der säuresekretionshemmende Einfluß der Substanz CR 242 auf die maximal mit Betazol stimulierte Säuresekretion untersucht. Um eine maximale Stimulierung der Säuresekretion des Magens mit Betazol hervorzurufen, müssen 2 mg pro kg Körpergewicht verabreicht werden (54). Um unerwünschten Nebenwirkungen durch Betazol vorzubeugen, gaben wir dreißig Minuten vor der Betazolverabreichung ein Antihistaminikum, und zwar Synpen^R 2 ml i.m.

Patientengut:

Bei je fünf Patienten aus der Versuchsgruppe 2 wurde neben der Basalsekretion zugleich die Säuresekretion des Magens nach Betazolstimulierung bestimmt. Sie bilden die Versuchsgruppe 3. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag ebenfalls bei 40,5 Jahren.

Versuchsablauf:

1. Bestimmung der Ausgangswerte der betazolstimulierten Säuresekretion des Magens durch kontinuierliche Aspiration des Magensaftes über zwei Stunden.
2. Es erfolgte die Behandlungsperiode.
Dabei nahmen die Patienten zehn Tage lang viermal täglich die zu testende Charge ein.
3. Am Morgen des elften Tages wurde nochmals eine Dosis der zu testenden Substanz verabreicht. Eine Stunde nach der Einnahme erfolgte die Medikamententestung, zunächst mit der Bestimmung der Basalsekretion zu Versuchsgruppe 2 und dann zusätzlich der betazolstimulierten Säuresekretion.

Versuchsgruppe 4 (nach Versuchsplan M I b)

In dieser Versuchsgruppe wurde der hemmende Einfluß der Substanz CR 242 auf die Magensaftsekretion bei parenteraler Gabe (i.m.) des Pharmakons untersucht. Es wurde bei densel-

ben Patienten sowohl der sekretionshemmende Einfluß der Substanz auf die Basalsekretion als auch auf die maximal betazolstimulierte Sekretion getestet.

Patientengut:

Zehn stationäre Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen im Alter von 23 bis 66 Jahren (Durchschnittsalter 47,4 Jahre). Bei 2 Patienten konnte die Basalsekretionsrate nicht ausgewertet werden.

Versuchsablauf:

1. Bestimmung der Ausgangswerte der Basalsekretion und der betazolstimulierten Säuresekretion des Magens.
2. Es folgte die Behandlungsperiode.
Den Patienten wurde über sieben Tage die ihnen zugeteilte Versuchscharge zweimal täglich i.m. injiziert. Die CR 242-Ampullen enthielten 400 mg der Substanz.
3. Am Morgen des 8. Tages erhielten die Patienten nochmals 1 Ampulle ihrer Versuchscharge i.m. Eine Stunde danach erfolgte die Medikamententestung durch Bestimmung der Basalsekretion und der betazolstimulierten Sekretion des Magens. Die Versuchsgruppe 4 wird in die Untergruppen A und B unterteilt. Versuchsgruppe A betrifft die Basalsekretion und Versuchsgruppe 4 B die betazolstimulierte Sekretion des Magens.

Versuchsgruppe 5 (nach Versuchsplan 2 d)

In dieser Versuchsgruppe soll untersucht werden, ob die Substanz CR 242 die Magensekretion während der Phase maximaler Stimulierung durch Betazol hemmen oder gar unterbrechen kann.

Patientengut:

Je zehn ambulante Patienten aus der Poliklinik mit unterschiedlichen Erkrankungen und Beschwerden im Alter zwischen 26 und 72 Jahren (Durchschnittsalter 40,7 Jahre).

Versuchsablauf:

Der Versuch wurde in einer Sitzung durchgeführt.

Es wurde die Säuresekretion des Magens nach maximaler Stimulierung mit Betazol (2 mg pro kg Körpergewicht i.m.) nach vorheriger Gabe eines Antihistaminikums (1 Amp. Synpen i.m.) bestimmt. Nach Ablauf einer Stunde wurde dem Patienten seine Versuchscharge i.m. injiziert, d.h. bei 10 Patienten jeweils 1 Amp. CR 242 (d 400 mg), den 10 Vergleichspatienten jeweils ein entsprechend zubereitetes Placebo-Präparat.

V. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Tabellarische Übersicht

Alle durchgeführten Untersuchungen werden im folgenden in den Tabellen 4-9 aufgeführt. Da es zu umfangreich und unübersichtlich werden würde, können nicht alle 15-Minuten-Sekret-Portionen aufgeführt werden, die nach der Beschreibung der Versuchsanordnung erwartet werden. In den Tabellen wird nur die aus der Serie der kontinuierlich gewonnenen 15-Minuten-Portionen der Magensaftsekretion errechnete Salzsäureproduktion pro Stunde für jeden Patienten aufgeführt. In der Spalte der Vormedikamentenperiode erscheint der Ausgangswert der Salzsäureproduktion der Probanden und in der Spalte der Postmedikamentenperiode der zugehörige Vergleichswert nach der Behandlungsperiode mit der Substanz CR 242 bzw. dem Placebo-Präparat. In der letzten Spalte wird die Differenz zwischen der Voruntersuchung und der zugehörigen Kontrolluntersuchung aufgeführt. Die Vorzeichen plus und minus bedeuten dabei jeweils eine Zunahme (plus) bzw. eine Abnahme (minus) der Salzsäureproduktion in mval pro Stunde. In den Tabellen ist ferner die Gruppe derjenigen Versuchspersonen zusammengestellt, die das Verum-Präparat und die Gruppe der Versuchspersonen, welche das Placebo-Präparat erhalten hat. Diese Einteilung konnte natürlich erst nach Beendigung der Versuche und nach Erhalt des Schlüssels zu den jeweiligen Versuchsgruppen vorgenommen werden. Für jede Behandlungsperiode und damit für jeden Probanden war das Versuchspräparat getrennt abgepackt und nummeriert. Diese zunächst vorgegebene randomisierte Reihenfolge ist in der Spalte der Versuchschargennummer festgehalten. Alle Untersuchungen wurden in der 2. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Mainz durchgeführt.

VERSUCHSGRUPPE 1

Patient	Lfd. Nr.	Versuchs- charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.- Med.Per. HCl (mval/h)
K.L. ♂ 55 J	1	1	2,6	4,8	+ 2,2
W.M. ♂ 24 J	2	2	1,3	3,1	+ 1,8
B.H. ♀ 20 J	3	4	4,7	4,1	- 0,6
E.S. ♀ 19 J	4	7	1,7	1,0	- 0,7
V.G. ♀ 19 J	5	10	4,9	6,6	+ 1,7
K.B. ♀ 20 J	6	11	1,5	3,9	+ 2,4
S.F. ♂ 25 J	7	14	9,3	5,5	- 3,8
G.I. ♀ 18 J	8	15	3,3	2,2	- 1,1
Sch.W. ♂ 18 J	9	17	5,0	2,6	- 2,4
L.J. ♀ 23 J	10	20	4,0	3,5	- 0,5

CR 242 - Gruppe $\bar{x} = 0,100$ $s = 2,085$ $t = 0,151$ n.s.

L.A. ♂ 28 J	11	3	5,0	1,1	- 3,9
B.W. ♀ 20 J	12	5	2,8	2,6	- 0,2
A.O. ♂ 27 J	13	6	4,1	4,6	+ 0,5
H.L. ♀ 20 J	14	8	1,4	4,0	+ 1,6
L. J. ♂ 19 J	15	9	4,2	3,7	- 0,5
A.S. ♂ 27 J	16	12	2,0	0,7	- 1,3
H.K. ♂ 30 J	17	13	2,3	1,7	- 0,6
H.J. ♂ 25 J	18	16	1,7	1,8	+ 0,1
H.G. ♂ 23 J	19	18	5,3	4,2	- 1,1
D.A. ♂ 27 J	20	19	1,9	3,5	+ 1,6

Placebo - Gruppe $\bar{x} = 0,380$ $s = 1,587$ $t = 0,758$ n.s.

Tabelle 4 Untersucht wird die Basalsekretionsrate von 20 Vp. vor und nach einer Behandlung mit CR 242 (200 mg Tbl.) bzw. einem Scheinmedikament. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Sekretionsrate wie alle Werte in mval HCl/h. ($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzenmittelwertes, t = Testgröße, n.s. = nicht signifikant)

VERSUCHSGRUPPE 2

Patient	Lfd. Nr.	Versuchs-charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.-Med. Per. HCl (mval/h)
S.L. ♀ 37 J	1	1	5,9	8,8	+ 2,9
E.W. ♂ 28 J	2	2	5,5	4,5	- 1,0
Sch.N. ♂ 31 J	3	4	-	-	-
H.M. ♀ 29 J	4	7	1,3	1,1	- 0,2
D.N.S. ♂ 42 J	5	10	7,6	1,7	- 5,9
K.C. ♀ 26 J	6	11	5,9	4,0	- 1,9
B.H. ♀ 20 J	7	14	4,0	4,0	-
P.M. ♂ 42 J	8	15	2,8	3,2	+ 0,4
G.E. ♂ 33 J	9	17	3,1	2,3	- 0,8
P.O. ♂ 23 J	10	20	2,3	1,2	- 1,1
CR 242 - Gruppe		$\bar{x} = 0,844$	$s = 2,330$	$t = 1,087$	n.s.
F.G. ♀ 44 J	11	3	10,4	0,4	- 10,0
J.A. ♂ 62 J	12	5	-	-	-
St.E. ♀ 47 J	13	6	2,4	1,6	- 0,8
L.B. ♀ 29 J	14	8	1,2	1,8	+ 0,6
W.R. ♀ 56 J	15	9	5,9	1,2	- 4,7
G.I. ♀ 18 J	16	12	2,1	1,4	- 0,7
H.G. ♂ 23 J	17	13	6,2	5,3	- 0,9
S.E. ♀ 18 J	18	16	2,0	3,8	+ 1,8
M.H. ♂ 25 J	19	18	3,5	2,6	- 0,9
S.F. ♀ 37 J	20	19	5,9	3,2	- 2,7
Placebo - Gruppe		$\bar{x} = 2,033$	$s = 3,509$	$t = 1,739$	n.s.

Tabelle 5 Untersucht wird die Basalsekretionsrate von 12 J/p. vor und nach einer Behandlung mit CR 242 (400 mg Tbl.) bzw. einem Scheinmedikament. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Sekretionsrate wie alle Werte in mval HCl/h. ($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzmittelwertes, t = Testgröße, n.s. = nicht signifikant)

VERSUCHSGRUPPE 3

Patient	Lfd. Nr.	Versuchs- charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.- Med. Per. HCl (mval/h)
S.L. ♀ 37 J	1	1	16,7	10,0	- 6,7
E.W. ♂ 28 J	2	2	29,3	21,7	- 7,6
Sch.N. ♂ 31 J	3	4	18,0	12,0	- 6,0
H.M. ♀ 29 J	4	7	19,2	17,1	- 2,1
D.N.S. ♂ 42 J	5	10	44,2	31,6	- 12,6
CR 242 - Gruppe			$\bar{x} = 7,000$	$s = 3,768$	$t = 4,154$ $p < 5 \% !$
F.G. ♀ 44 J	6	3	27,2	16,5	- 10,7
J.A. ♂ 62 J	7	5	20,0	25,5	+ 5,5
St.E. ♀ 47 J	8	6	16,0	21,6	+ 5,6
L.B. ♀ 29 J	9	8	15,0	16,0	+ 1,0
W.R. ♀ 56 J	10	9	24,2	28,7	+ 4,5
Placebo - Gruppe			$\bar{x} = 1,180$	$s = 6,899$	$t = 0,382$ n.s.

Tabelle 6 Messung der maximal mit Betazol stimulierten Säuresekretion bei zehn Vp. vor und nach einer Behandlungsperiode mit CR 242 (400 mg Tbl.) bzw. einem Scheinmedikament. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Säuresekretion nach der Behandlung in mval HCl/h.

($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzmittelwertes, t = Testgröße, $p < 5 \%$ = Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % = statistisch auffällig, n.s. = nicht signifikant)

VERSUCHSGRUPPE 4 A

Patient	Lfd. Nr.	Versuchs- charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.- Med. Per. HCl (mval/h)
K.G. ♂ 60 J	1	1	11,5	6,6	- 4,9
G.N. ♀ 50 J	2	2	-	-	-
R.P. ♂ 46 J	3	4	11,6	7,6	- 4,0
K.D. ♂ 26 J	4	7	9,6	6,4	- 3,2
E.J. ♀ 44 J	5	10	3,6	2,5	- 1,1
CR 242 - Gruppe		$\bar{x} = 3,300$	$s = 1,622$	$t = 4,069$	$p < 5 \% !$
E.A. ♂ 57 J	6	3	4,9	2,0	- 2,9
K.M. ♀ 66 J	7	5	-	-	-
A.H. ♂ 23 J	8	6	8,0	7,4	- 0,6
O.M. ♀ 63 J	9	8	2,3	5,3	+ 3,0
H.B. ♂ 39 J	10	9	1,8	2,5	+ 0,7
Placebo - Gruppe		$\bar{x} = 0,050$	$s = 2,466$	$t = - 0,040$	n.s.

Tabelle 7 Messung der Basalsekretionsrate des Magens vor und nach einer Behandlungsperiode mit CR 242 (400 mg Amp. i.m.) bzw. einem Scheinmedikament. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Säuresekretion nach der Behandlung in mval HCl/h.

($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzmittelwertes, t = Testgröße, $p < 5 \%$ = Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% = statistisch auffällig, n.s. = nicht signifikant)

VERSUCHSGRUPPE 4 B

Patient	Lfd. Nr.	Versuchs- charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.- Med. Per. HCl (mval/h)
K.G. ♂ 60 J	1	1	36,0	10,0	- 26,0
G.N. ♀ 50 J	2	2	3,5	2,8	- 0,7
R.P. ♂ 46 J	3	4	30,0	21,0	- 9,0
K.D. ♂ 26 J	4	7	16,0	12,0	- 4,0
E.J. ♀ 44 J	5	10	15,3	17,6	+ 2,3
CR 242 - Gruppe		$\bar{x} = 7,480$	$s = 11,169$	$t = 1,497$	n.s.
E.A. ♂ 57 J	6	3	32,0	38,0	+ 6,0
K.M. ♀ 66 J	7	5	15,6	3,6	- 12,0
A.H. ♂ 23 J	8	6	20,5	16,4	- 4,1
O.M. ♀ 63 J	9	8	12,2	19,0	+ 6,8
H.B. ♂ 39 J	10	9	11,7	17,7	+ 6,0
Placebo - Gruppe		$\bar{x} = - 0,540$	$s = 8,330$	$t = - 0,144$	n.s.

Tabelle 8 Messung der Säuresekretion des Magens nach maximaler Stimulierung mit Betazol vor und nach einer Behandlungsperiode mit CR 242 (400 mg Amp. i.m.) bzw. einem Scheinmedikament. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Säuresekretion nach der Behandlung in mval HCl/h. ($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzenmittelwertes, t = Testgröße, n.s. = nicht signifikant)

VERSUCHSGRUPPE 5

Patient		Lfd. Nr.	Versuchs-charge-Nr.	Vor.-Med. Periode HCl (mval/h)	Post.-Med. Periode HCl (mval/h)	Differenz Vor.-Post.-Med. Per. HCl (mval/h)
F.W.	♀	26 J	1	13,4	19,2	+ 5,8
B.F.	♂	51 J	2	15,5	14,2	- 1,3
P.M.	♀	55 J	3	13,0	11,4	- 1,6
H.A.	♂	32 J	4	18,9	23,8	+ 4,9
Sp.M.	♀	42 J	5	15,7	17,4	+ 1,7
V.E.	♂	32 J	6	23,4	23,4	- 1,9
Sp.M.	♂	49 J	7	16,6	9,8	- 6,8
F.A.	♂	38 J	8	35,8	49,5	+ 13,7
R.E.	♂	56 J	9	14,3	19,6	+ 5,3
K.B.	♀	22 J	10	13,5	21,9	+ 8,4
CR 242 - Gruppe			$\bar{x} = - 2,820$	$s = 5,976$	$t = - 1,492$	n.s.
Sch.F.	♂	37 J	11	24,9	21,9	- 3,0
C.H.	♂	72 J	12	9,8	8,0	- 1,8
Sch.N.	♂	33 J	13	14,8	19,3	+ 4,5
B.A.M.	♀	58 J	14	18,0	20,6	+ 2,6
G.G.	♀	37 J	15	29,4	34,2	+ 4,8
B.E.	♀	26 J	16	19,6	21,7	+ 2,1
G.H.	♂	32 J	17	16,7	22,0	+ 5,3
N.B.	♀	32 J	18	15,1	17,7	+ 2,6
E.B.O.M.	♂	36 J	19	23,9	21,2	- 2,7
H.M.	♀	47 J	20	16,0	15,9	- 0,1
Placebo - Gruppe			$\bar{x} = - 1,430$	$s = 3,134$	$t = - 1,442$	n.s.

Tabelle 9 Maximale Stimulierung der Säuresekretion des Magens mit Betazol über zwei Stunden bei 20 Vp. Nach einer Stunde Injektion einer Ampulle CR 242 (400 mg) i.m. bzw. eines Scheinmedikamentes. Die Differenz erfaßt die Zunahme oder Abnahme der Säuresekretion in der 2. Stunde (=Post.-Med.Periode) gegenüber der 1. Stunde (=Vor.-Med.Periode). ($\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen, s = Standardabweichung des Differenzenmittelwertes, t = Testgröße, n.s. = nicht signifikant)

Statistische Auswertung der einzelnen Versuchsgruppen

Für die im folgenden Teil der Arbeit dargestellte statistische Auswertung wurde für alle Versuchsgruppen der "t-Test für verbundene Stichproben" verwendet (72).

a) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 1

In dieser Versuchsgruppe wird untersucht, ob die Substanz CR 242 nach einer 10-tägigen Behandlungsperiode bei zehn gesunden Versuchspersonen die Basalsekretionsrate des Magens senken kann. Die Substanz wird in dieser Versuchsgruppe oral verabreicht in Form von Tabletten. Die Dosierung des Medikamentes beträgt in dieser Versuchsgruppe 4 x 200 mg CR 242 pro Tag. Zum Vergleich erhält eine weitere Gruppe von zehn Patienten ein entsprechend zubereitetes Placebo-Präparat. In der Gruppe der Verum-Probanden findet sich in 6 Fällen eine Senkung der Säuresekretion nach der Behandlung und in 4 Fällen eine Zunahme der Sekretionsrate. Der Mittelwert der Differenzen beträgt 0,100, d.h. die Basalsekretion liegt in der 2. Sitzung durchschnittlich 0,1 mval pro Stunde niedriger. Die Senkung der Säuresekretion ist entsprechend der Auswertung nach dem erwähnten "t-Test für verbundene Stichproben" rein zufällig. Dieser Befund wird noch erhärtet, betrachtet man die Gruppe der Placebo-Versuchspersonen. Auch hier findet sich in 6 Fällen eine Abnahme der Basalsekretion und in 4 Fällen eine Zunahme. Der Mittelwert der Differenzen liegt hier bei 0,380. Die durchschnittliche Senkung der Magensekretion beträgt in der Gruppe der Placebo-Versuchspersonen also sogar 0,38 mval HCl pro Stunde und ist nach der Auswertung nach dem t-Test nicht signifikant, sondern wie für diese Gruppe auch erwartet, rein zufällig. Nach der statistischen Auswertung kann zur Versuchsgruppe 1 eindeutig gesagt werden, daß die Substanz CR 242 bei einer Behandlungsperiode von zehn Tagen, oraler Gabe und einer Dosierung von 4 x 200 mg pro Tag keinen Einfluß auf die Basalsekretionsrate des Magens hat!

b) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 2

In der Versuchsgruppe 2 wird geprüft, ob die Substanz CR 242 nach einer zehntägigen Behandlungsperiode bei neun stationären Patienten die Basalsekretion des Magens senken kann. Die Substanz wird in Form von Tabletten und in einer täglichen Dosierung von 4 x 400 mg oral verabreicht. Eine Kontrollgruppe von neun stationären Patienten erhält entsprechend ein Placebo-Präparat. In der Gruppe derjenigen Patienten, welche das Verum erhalten hatte, findet sich in sechs Fällen nach der Behandlungsperiode eine geringere Säuresekretionsrate, in zwei Fällen eine Zunahme, und in einem Falle war die Basalsekre-

tion vor und nach der Behandlung mit jeweils 4,0 mval HCl pro Stunde gleich. Der Mittelwert der Differenzen beträgt für die Gruppe der Verum-Patienten 0,844. Die Basalsekretionsrate dieser Patienten lag nach der Behandlung mit CR 242 im Durchschnitt 0,844 mval HCl pro Stunde niedriger. Diese Abnahme der Magensekretion ist jedoch nach dem "t-Test für verbundene Stichproben" weder auffällig noch signifikant. In der Gruppe der Placebo-Versuchspersonen wird in sieben Fällen eine Abnahme der Sekretion und in zwei Fällen eine Zunahme der Magensekretion festgestellt. Der Mittelwert der Differenzen beträgt hier 2,033. Die Basalsekretion des Magens dieser Vergleichsgruppe wurde somit durchschnittlich immerhin um 2,033 mval HCl pro Stunde gesenkt! Aber auch diese Abnahme der Basalsekretion in der Gruppe der Placebo-Patienten ist nach der Auswertung zufällig, wie es für diese Gruppe ja auch erwartet wurde. Die Substanz CR 242 hat demnach bei einer zehntägigen Behandlungsperiode, oraler Gabe und der Dosierung von 4 x 400 mg pro Tag keinen sekretionshemmenden Einfluß auf die Basalsekretion des Magens!

c) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 3

In dieser Versuchsgruppe wird die inhibitorische Wirkung der Substanz CR 242 auf die maximal mit Betazol stimulierte Säuresekretion des Magens getestet. Die Substanz wird fünf stationären Patienten über zehn Tage in einer Dosierung von 4 x 400 mg in Form von Tabletten verabreicht. Die zugehörige Vergleichsgruppe von ebenfalls fünf stationären Patienten erhält wiederum ein entsprechendes Placebo-Präparat. Hier findet sich nun in der Gruppe der Verum-Patienten in allen fünf Fällen eine deutliche Senkung der Säuresekretion nach der Behandlungsperiode. Der Mittelwert der Differenzen beträgt 7,000, die durchschnittliche Senkung der betazolstimulierten Säuresekretion somit 7,0 mval HCl pro Stunde. Diese Abnahme der stimulierten Säuresekretionsrate nach der Behandlung mit CR 242 ist nach der statistischen Auswertung auffällig (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 %)! Dieser auffälligen Senkung der Säuresekretion steht nun in der Placebo-Kontrollgruppe bei vier Versuchspersonen eine Zunahme der betazolstimulierten Magensekretion und nur bei einer Versuchsperson eine Abnahme gegenüber. Der Mittelwert der Differenzen beträgt hier - 1,180. In der Gruppe der Patienten, welche mit dem Placebo-Präparat behandelt wurden, ist somit eine leichte Zunahme der Säuresekretion von durchschnittlich 1,18 mval HCl pro Stunde in der 2. Sitzung zu vermerken. Diese geringe Zunahme der Säuresekretion liegt im Zufallsbereich. Nach der statistischen Auswertung kann somit für die Versuchsgruppe 3 folgendes gesagt werden: Die Substanz CR 242 hat bei einer zehntägigen Behandlungsperiode, oraler Gabe und der Dosierung von 4 x 400 mg pro Tag einen

hemmenden Einfluß auf die maximal betazolstimulierte Säuresekretion des Magens, welcher statistisch auffällig ist!

d) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 4 A

In der Versuchsgruppe 4 A wird der sekretionshemmende Einfluß der Substanz CR 242 auf die Basalsekretion des Magens bei vier stationären Patienten getestet. Die Substanz wird über sieben Tage in einer Dosis von 2×400 mg Ampullen i.m. verabreicht. Eine Kontrollgruppe von ebenfalls vier stationären Patienten erhält in entsprechender Weise ein Placebo. Bei allen vier Patienten, welche CR 242 erhalten hatten, fand sich bei der Kontrolluntersuchung eine deutliche Abnahme der Basalsekretionsrate des Magens. Der Mittelwert der Differenzen beträgt hier 3,30, die durchschnittliche Senkung der Magensekretion somit 3,3 mval HCl pro Stunde. Dies ist entsprechend der statistischen Auswertung nach dem "t-Test für verbundene Stichproben" eine auffällige Verminderung der Basalsekretion nach der Behandlungsperiode. Während in der Verum-Gruppe alle Versuchspersonen eine Abnahme der Säuresekretion zu verzeichnen haben, ist dies in der Placebo-Gruppe nur bei zwei Patienten der Fall, während es bei den beiden anderen zu einer Zunahme der Sekretmenge kam. Im Durchschnitt resultiert in der Placebo-Gruppe eine geringe Zunahme der Basalsekretionsrate von 0,05 mval HCl pro Stunde. Diese sehr geringe Zunahme der Basalsekretionsrate ist natürlich rein zufällig. Bei den Patienten, welche die Substanz CR 242 über sieben Tage in einer Dosierung von $2 \times$ täglich 400 mg parenteral (i.m.) verabreicht bekamen, konnte nach der Behandlung eine statistisch auffällige Abnahme der Basalsekretionsrate des Magens festgestellt werden! Die Veränderung der basalen Säuresekretion der zugehörigen Kontrollgruppe war wie erwartet rein zufällig.

e) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 4 B

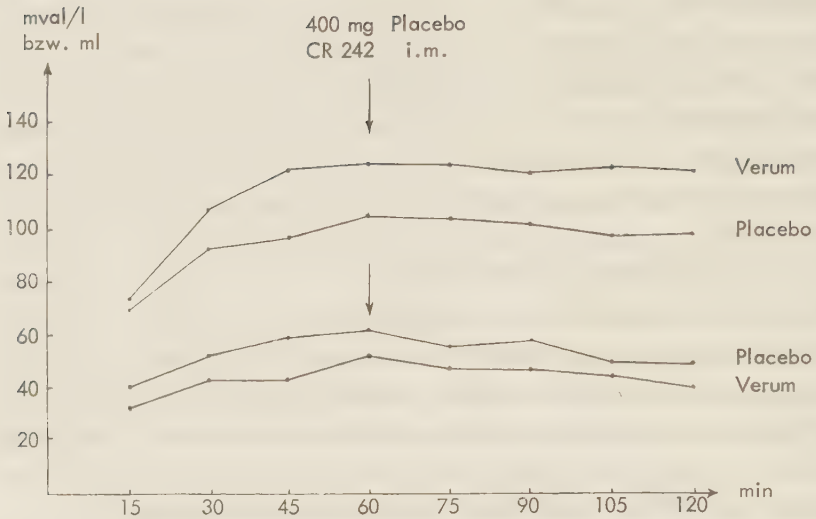
In dieser Versuchsgruppe wird der sekretionshemmende Einfluß der Substanz CR 242 auf die maximal mit Betazol stimulierte Säuresekretion des Magens bei fünf stationären Patienten getestet. Die Substanz wird über sieben Tage in einer Dosierung von 2×400 mg täglich i.m. verabreicht. Eine Vergleichsgruppe von fünf weiteren stationären Patienten erhält ein entsprechend zubereitetes Placebo. Bei den fünf Verum-Patienten läßt sich in vier Fällen eine z.T. erhebliche Senkung der betazolstimulierten Säuresekretionsrate feststellen und nur in einem Falle eine geringe Zunahme. Im Schnitt findet sich in der Verum-Gruppe eine Reduktion der stimulierten Magensekretion von 7,48 mval HCl pro Stunde. Diese recht deutliche Senkung der Säuresekretion ist jedoch nach der statistischen Berechnung nicht

signifikant, nicht einmal auffällig! In der zugehörigen Placebo-Gruppe werden folgende Befunde beobachtet: In drei Fällen eine Vermehrung der Sekretmenge, in zwei Fällen eine Verminderung. Im Durchschnitt ist in der Kontrollgruppe eine geringe, statistisch rein zufällige Zunahme der Säuremenge von 0,54 mval pro Stunde festzustellen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in der Verum-Gruppe der Versuchsgruppe 4 B zwar eine deutliche Verminderung der betazolstimulierten Säuresekretion des Magens beobachtet werden kann, die aber nach den Anforderungen der Statistik als rein zufällig angesehen werden muß!

f) Statistische Auswertung der Versuchsgruppe 5

Dieser Versuch wird in einer Sitzung durchgeführt. Die Magensekretion wird bei je zehn ambulanten Patienten maximal mit Betazol stimuliert. Bei dieser Art der Sekretionsstimulierung des Magens wird nach ca. 20 bis 30 Minuten die maximale Sekretion des Magens erreicht, welche dann über ca. 120 Minuten auf einem konstanten Niveau bleibt. Im Versuch wird der Versuchsperson nach einer Stunde die Versuchsscharge i.m. injiziert. Wenn die Substanz CR 242 in der Dosierung von 400 mg die betazolstimulierte Säuresekretion beeinflussen kann, dann müßte die Säureproduktion des Magens in der zweiten Stunde auffällig abnehmen. Bei den zehn Versuchspersonen, welchen nach einer Stunde CR 242 verabreicht wurde, findet sich in vier Fällen in der zweiten Stunde eine geringere Säuresekretion und in sechs Fällen eine verminderte Sekretion gegenüber der ersten Stunde. Der Mittelwert der Differenzen beträgt - 2,820. Die Säureproduktion des Magens liegt somit im Durchschnitt 2,82 mval in der zweiten Stunde des Versuches höher als in der ersten Stunde. Der erwartete Abfall der Säureproduktion ist somit nicht eingetreten. In der Gruppe der zehn Placebo-Versuchspersonen ist praktisch genau das gleiche festzustellen. Auch hier ist in vier Fällen eine geringere Sekretion in der zweiten Stunde gegenüber der ersten Stunde zu verzeichnen und in den anderen sechs Fällen liegt - wie in der Verum-Gruppe - die Magensekretion in der zweiten Stunde höher als in der ersten Stunde. Der Mittelwert der Differenzen beträgt bei den Placebo-Versuchspersonen - 1,430. Im Durchschnitt liegt die Säureproduktion in der zweiten Stunde um 1,43 mval HCl pro Versuchsperson höher als in der ersten Stunde.

Die Substanz CR 242 hat in der Dosis von 400 mg - i.m. verabreicht - keinen Einfluß auf die maximal betazolstimulierte Säuresekretion des Magens! Das folgende Schaubild verdeutlicht diese Aussage. Nach Injektion der Versuchsscharge ist weder in der Produktion des Magensaftvolumens noch im Konzentrationsverlauf der Säure ein Abfall bzw. Knick zu beobachten.



Maximale Stimulierung der Magensaftsekretion mit 2 mg Betazol pro kg Körpergewicht. Das Schaubild gibt den Konzentrationsverlauf der Magensäure (oben) und den Verlauf des Magensaftvolumens während des Versuches wieder. Jeder Wert ist ein Durchschnittswert aus je zehn Messungen bei den zehn Verum-Versuchspersonen bzw. den zehn Placebo-Versuchspersonen. Kein Abfall der Säureproduktion nach Gabe von CR 242!

VI. DISKUSSION

a) Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen unter Berücksichtigung der verschiedenen Fragestellungen.

In der hier vorgelegten Arbeit wird ein Medikament getestet, welches nach den vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen offensichtlich eine starke Hemmwirkung auf die Säure- und Pepsinsekretion des Magens hat. Ferner wurde in den Tierexperimenten eine Schutzwirkung der Substanz CR 242 auf die Magenschleimhaut nachgewiesen. Bei der Entstehung des Zwölffingerdarmgeschwürs spielt die Säure- und Pepsinsekretion des Magens die vorherrschende Rolle. Auch die Entstehung des Magengeschwürs ist an die Anwesenheit aktiven Magensaftes gebunden, wenngleich hier noch andere pathogenetische Mechanismen eine wichtige Rolle spielen. Wenn die inhibitorischen Wirkungen der Substanz CR 242 auch beim menschlichen Magen nachgewiesen werden können, so stünde der Therapie des GDU ein neues Medikament zur Verfügung!

In dieser Arbeit geht es darum, die Wirkung der Substanz auf die Säureproduktion des menschlichen Magens zu untersuchen. Dies geschieht bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen. Die Säureproduktion dieser Versuchspersonen wird mittels extragastraler Volumen- und Säurekonzentrationsbestimmung gemessen. Durch die verschiedenen Versuchsanordnungen werden neben dem grundsätzlichen Ziel dieser Arbeit noch Hinweise auf folgende Fragen erwartet: Ist die Wirkung der Substanz abhängig von der Applikationsart? Ist sie abhängig von der Dosis? Wird die Basalsekretion und/oder die stimulierte Magensekretion beeinflusst?

In der Versuchsgruppe 1 wird die Substanz CR 242 zehn Tage lang in der Dosierung von 4×200 mg/die in Form von Tabletten oral verabreicht. Die statistische Auswertung hat bereits eindeutig ergeben, daß eine Reduktion der interdigestiven Säureproduktion nicht erreicht worden ist. Man kann im Gegenteil sagen, daß die Säuremenge – betrachtet man das Kollektiv – in der Vormedikamentenperiode und Postmedikamentenperiode recht gut übereinstimmt. Im Einzelfall sind die Differenzen zum Teil jedoch erheblich (siehe Tabelle 4).

Da in den tierexperimentellen Untersuchungen eine deutliche DOSISABHÄNGIGKEIT der Hemmwirkung der Substanz CR 242 nachgewiesen worden ist (siehe Tabelle 3), erscheint nun der Vergleich mit der Versuchsgruppe 2 besonders interessant. Auch in dieser Versuchsgruppe wurde das Medikament oral in Form von Tabletten gegeben. Die Dosis betrug jedoch 4×400 mg pro Tag. Die statistische Auswertung dieses Versuches hat gezeigt, daß CR 242

auch in dieser doppelten Dosierung keine inhibitorische Wirkung auf die Basalsekretion des Magens hat! Die Säuremenge stimmt in dieser Versuchsgruppe in den beiden Untersuchungen nicht so gut überein wie in der Versuchsgruppe 1. In der Gruppe der Verum-Vp. lag die Säuresekretion in der Postmedikamentenperiode im Schnitt 0,844 mval HCl/h niedriger (Versuchsgruppe 1 = 0,1 mval/h) und in der Gruppe der Placebo-Vp. sogar 2,033 mval HCl/h (Versuchsgruppe 1 = 0,38 mval/h).

Es fällt somit auf, daß in den Kontrolluntersuchungen die durchschnittliche Säureproduktion sowohl in der Versuchsgruppe 1 als auch in der Versuchsgruppe 2 jeweils etwas niedriger liegt als bei der Ausgangsuntersuchung. Dies kann rein zufällig so sein. Dennoch soll darauf hingewiesen werden, daß die Versuchspersonen am Morgen der Kontrolluntersuchung eine Tablette einnehmen mußten. Alle Vp. bemängelten den sehr unangenehmen Geschmack der Versuchschargen. Die Folge war, daß die meisten Versuchspersonen die Tabletten nur mit reichlich Wasser einnehmen konnten. Wenn auch alles Nüchternsekret verworfen wird, so ist doch die Nüchternphase durch die Tabletteneinnahme durchbrochen und die Tagesrhythmik wird in ihrem Ablauf beeinflusst.

Ein weiterer Unterschied zwischen Versuchsgruppe 1 und 2 soll noch erwähnt werden. In der Versuchsgruppe 1 wird die Basalsekretion zwei Stunden lang untersucht, in der Versuchsgruppe 2 jedoch nur eine Stunde, was viele Autoren für ausreichend halten (70, 36, 34, 54). CUMMINS (17) fand bei einem statistischen Vergleich der 12-Stunden, 2-Stunden und der 1-Stunden Basalsekretion eine gute Übereinstimmung. Alle Versuchsbedingungen waren für beide Versuchsgruppen gleich, wenn man von der höheren Dosis der CR 242 Tabletten in Versuchsgruppe 2 absieht. In unseren Untersuchungen brachte die 2-Stunden-Basalsekretion deutlich besser übereinstimmende Werte der Vor- und Postmedikamentenperiode. Die Zahl der Untersuchungen ist mit zwanzig Vp. in Versuchsgruppe 1 und achtzehn Vp. in Versuchsgruppe 2 jedoch klein.

In der Versuchsgruppe 4 A wird ebenfalls die Basalsekretion des Magens gemessen. Die Behandlung mit CR 242 erfolgt im Gegensatz zu Versuchsgruppe 1 und 2 parenteral. Den Patienten wird sieben Tage lang die Versuchscharge intramuskulär injiziert und zwar 2×400 mg, die. Die statistische Auswertung zeigte für das Kollektiv der Verum-Versuchspersonen eine auffällige Abnahme der Basalsekretionsrate nach der Behandlung, während bei den Placebo-Versuchspersonen die Werte in der Vor- und Nachuntersuchung praktisch identisch waren. Im Vergleich mit der Versuchsgruppe 1 und 2 ist man geneigt, die statistisch auffällige Senkung der Basalsekretion des Magens auf die Applikationsart von CR 242 zurückzuführen. Ein solcher Schluß wäre sicherlich voreilig aus mehreren Gründen. Zunächst ein-

mal ist der Befund statistisch lediglich auffällig und keineswegs signifikant. Hinzu kommt, daß die Fallzahl (je vier Patienten) sehr klein ist. Ferner muß daran erinnert werden, daß die inhibitorischen Wirkungen der Substanz auf die Magensaftsekretion in den Tierversuchen von der Applikationsart (i.p., i.v., s.c., oral und intraduodenal) unabhängig war bei allen Tierspezies.

In der Versuchsgruppe 3 wird der säuresekretionshemmende Einfluß der Substanz CR 242 auf die maximal mit Betazol stimulierte Magensaftsekretion untersucht. Die Patienten erhalten zehn Tage lang 4 x 400 mg CR 242 oral in Form von Tabletten. Bei den Verum-Patienten beträgt die durchschnittliche Säurebildung in der Vormedikamentenperiode 25,48 mval HCl/h und in der Postmedikamentenperiode 18,48 mval HCl/h. Im Schnitt liegt somit die Säureproduktion in der Kontrolluntersuchung 7,00 mval HCl pro Stunde und Patient niedriger. Diese Abnahme der Säurebildung ist statistisch auffällig! In der Versuchsgruppe 2 war bei sonst genau der gleichen Versuchsanordnung die Basalsekretion gemessen worden. Diese ist bei sonst gleicher Behandlung des Patienten nicht beeinflusst worden.

In der Versuchsgruppe 4 B wird der säuresekretionshemmende Einfluß von CR 242 auf die betazolstimulierte Magensekretion bei parenteraler Behandlung (i.m.) über sieben Tage in der Dosierung von 2 x 400 mg Ampullen getestet. In der Gruppe der Verum-Vp. kommt es in vier Fällen zu einer erheblichen Senkung der Säuresekreptionsleistung des Magens und nur in einem Falle zu einer geringen Zunahme. Dennoch ist die durchschnittliche Abnahme der Säurebildung von 7,48 mval HCl/h statistisch nicht signifikant, nicht einmal auffällig. Bemerkenswert erscheint diese deutliche Reduktion der Magensäure dennoch, zumal in der Kontrollgruppe der Placebo-Patienten die durchschnittliche HCl-Bildung in der Vor- und Postmedikamentenperiode mit 18,94 mval/h bzw. 18,40 mval/h praktisch identisch war.

In der Versuchsgruppe 5 wurde das Pharmakon CR 242 während der Phase der durch Betazol stimulierten Säuresekretion des Magens injiziert. Beim Betazol-Test erreicht die Säuresekreptionsrate des Magens nach ca. 20 - 30 Minuten ein Maximum und bleibt dann ca. 120 Minuten auf einem konstanten Niveau. Im Versuch produzierten die Verum-Versuchspersonen in der ersten Stunde 18,01 mval HCl, in der zweiten Stunde 20,83 mval HCl. Das bedeutet eine Zunahme von 2,82 mval HCl in der zweiten Stunde. Alle Placebo-Patienten produzierten in der ersten Stunde 18,82 mval HCl und in der zweiten Stunde 20,25 mval HCl. Das ist eine Zunahme von 1,43 mval HCl. Es kam also bei den Verum-Versuchspersonen nicht zu einem Abfall der Säureproduktion in der zweiten Stunde des Betazoltestes. Die geringere Säureproduktion in der ersten Stunde des Betazoltestes - sowohl bei den Verum-

als auch bei den Placebo-Patienten - ist darauf zurückzuführen, daß in der ersten 15-Minuten-Portion die Säuresekretion noch nicht das Maximum erreicht hat. Läßt man bei der Auswertung die erste 15-Minuten-Portion der ersten Stunde außer Acht und zugleich auch die ersten 15-Minuten-Portion der zweiten Stunde, da die Substanz CR 242 ja erst an ihren "Wirkort" gelangen muß, auch dann finden wir keine auffällige Senkung der Säureproduktion in der zweiten Stunde bei der Verum-Gruppe. Die Abb. auf S. 32 zeigt deutlich, daß weder in der Produktion des Magensaftvolumens noch im Säurekonzentrationsverlauf nach der Gabe von CR 242 ein Abfall oder ein Knick eintritt. Vielmehr verlaufen die Kurven der Verum-Patienten und der Placebo-Patienten nach wie vor parallel.

b) Welches ist nun das Ergebnis dieser Arbeit?

Insgesamt gesehen muß gesagt werden, daß die säuresekretionshemmende Wirkung der Substanz CR 242 in unseren Untersuchungen *n i c h t* nachgewiesen werden konnte! Immerhin gab es aber in der Versuchsgruppe 4 A und in der Versuchsgruppe 3 eine statistisch auffällige Abnahme der Säurebildung des Magens. Ferner erscheint uns die erhebliche Reduktion der Säurebildung in Versuchsgruppe 4 B auffällig, wenn auch nicht im statistischen, streng wissenschaftlichen Sinne. Diese Ergebnisse gewinnen noch in ihrer Bedeutung, wenn man die jeweilig zugehörigen Kontrollgruppen betrachtet. Bei diesen war zwar in der Vor-medikamenten- und Postmedikamentenperiode eine weitgehende Übereinstimmung der Werte erwartet worden. Es überrascht aber die recht genaue Übereinstimmung im Kollektiv. Die Ergebnisse der genannten Versuchsgruppen können somit zumindest als Hinweis gewertet werden, daß die Substanz CR 242 auch beim menschlichen Magen sekretionshemmende Wirkungen hat!

Die zusätzlichen Fragen dieser Arbeit nach Dosisabhängigkeit, nach Abhängigkeit der Wirksamkeit der Substanz von der Applikationsart und endlich ob die Basalsekretion und/oder die stimulierte Sekretion gehemmt wird, können nicht beantwortet werden. Dafür sind die Ergebnisse nicht genug überzeugend. In Versuchsgruppe 3 kommt es bei oraler Gabe des Medikamentes zu einer statisch auffälligen Abnahme der betazolstimulierten Sekretion nach der Behandlungsperiode. In Versuchsgruppe 4 A wird nach parenteraler Behandlung die Basalsekretion gesenkt und in Versuch 4 B nach parenteraler Verabreichung von CR 242 ebenfalls die betazolstimulierte Magensekretion. In Versuch 2 wiederum wird trotz höherer Dosierung (gegenüber Versuch 4 A) nach oraler Gabe von CR 242 die Basalsekretion des Magens nicht beeinflusst. In Versuch 3 wird bei sonst genau den gleichen Bedingungen wie in Versuchsgruppe 2 die betazolstimulierte Magensäuresekretion gesenkt. Am auffälligsten

scheint noch der Einfluß der Substanz CR 242 auf die betazolstimulierte Säuresekretion des Magens zu sein und dies sowohl bei parenteraler (Versuchsgruppe 4 B) als auch bei oraler Gabe (Versuchsgruppe 3) des Pharmakons. Die maximal stimulierte Säuresekretion des Magens ist sicher weniger störungsanfällig als die interdigestive Magensaftsekretion!

c) Welche Folgen können aus den Ergebnissen dieser Arbeit für die Klinik gezogen werden?

Aus der Feststellung, daß eine sichere säuresekreptionshemmende Wirkung der Substanz CR 242 in unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden konnte, folgert, daß dieses Pharmakon zur Therapie des GDU nicht geeignet ist! Andererseits brachten unsere Untersuchungen konkrete Hinweise, daß die Substanz inhibitorische Wirkungen auf die Magensaftsekretion auch beim Menschen hat. Zusammen mit den tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen halten wir es daher für gerechtfertigt, die säuresekreptionshemmenden Wirkungen der Substanz auch beim Menschen weiter zu verfolgen. Bei den weiteren klinischen Untersuchungen müßten jedoch höhere Dosen der Substanz verwendet und die Behandlungsdauer evtl. verlängert werden. In den Tierversuchen wurde eine Verminderung der Säuresekretion um 50 % (im Vergleich zu den Kontrollgruppen) erreicht, wobei die ED_{50} zwischen 500 und 650 mg/kg Körpergewicht lag! Die höchste Dosis der Substanz CR 242 in den eigenen Untersuchungen betrug 1600 mg pro Patient und Tag. Dies entspricht bei einem 50 kg schweren Patienten nur 32 mg/kg Körpergewicht, bei einem 70 kg schweren Patienten 22,88 mg/kg Körpergewicht und bei einem 90 kg schweren Patienten sogar nur 16,66 mg/kg Körpergewicht! Da die säuresekreptionshemmende Wirkung von CR 242 in den Tierversuchen dosisabhängig war, glauben wir, daß der Hauptgrund für die mangelnde Wirksamkeit beim Menschen in einer Unterdosierung zu suchen ist. Weitergehende Erklärungen der unsicheren Wirksamkeit der Substanz auf die Magensaftsekretion des Menschen können zur Zeit mangels konkreter Fakten noch nicht gegeben werden. Weitere klinische Untersuchungen mit höherer, jedoch nicht toxischer Dosierung, sind empfehlenswert, einmal, weil die kausale medikamentöse Therapie des GDU noch nicht ausgeschöpft ist, zum anderen weil es immerhin konkrete Hinweise auf eine säuresekreptionshemmende Wirksamkeit des neuen Medikamentes CR 242 gibt! Zum Schluß soll noch erwähnt werden, daß keine wesentlichen Nebenwirkungen der Substanz bei den Versuchspersonen festgestellt werden konnten. Bei der oralen Verabreichung bemängelten alle Vp. den äußerst unangenehmen Geschmack des Pharmakons als auch des Placebo-Präparates. Nur einzelne Vp. - dies betrifft Versuchspersonen sowohl aus der Verum- als auch aus der Placebogruppe - klagten über weitere Beschwerden wie Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit und vermehrtes Aufstoßen. (In einem Falle hatten

sich genau diese bei dem Patienten schon bestehenden Beschwerden hervorragend gebessert (Pat. K.G., Versuchsgruppe 4 A)). Da diese Beschwerden auch von Vp. aus der Placebogruppe angegeben wurden, können sie nicht als spezifische Nebenwirkung der Substanz CR 242 angesehen werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde an siebenzig Versuchspersonen die in Tierexperimenten gefundene säuresekreptions-hemmende Wirkung auf die Magensekretion der Substanz CR 242 in 86 Untersuchungen klinisch geprüft. Dies geschah mit Hilfe der quantitativen Magensaftsekreptionsanalyse.

Neben der grundsätzlichen Frage, ob das Pharmakon inhibitorische Wirkungen auf die Säuresekretion des menschlichen Magens hat, sollten durch verschiedene Versuchsanordnungen zugleich folgende Fragen beantwortet werden:

Ist die Wirksamkeit der Substanz abhängig von der Dosierung, von der Applikationsart? Wird die Basal- und/oder die maximal stimulierte Säuresekretion gehemmt? Kann die einmalige intramuskuläre Verabreichung der Substanz die maximal mit Betazol stimulierte Säuresekretion des Magens unterbrechen?

Letztere Frage wird eindeutig mit nein beantwortet.

Eine sichere säuresekreptionshemmende Wirkung auf die Magensekretion des Menschen wurde nicht nachgewiesen! Es gab aber Hinweise (siehe Versuchsgruppe 3, 4 A und 4 B), daß die Substanz CR 242 möglicherweise auch beim Menschen imstande ist die Säuresekretion zu hemmen! Die einzelnen Teilfragen konnten mangels eindeutiger, wissenschaftlich gesicherter Ergebnisse nicht beantwortet werden.

Die Fortführung der klinischen Prüfung des Medikamentes in höherer, jedoch nicht toxischer Dosierung wird empfohlen!

Zur Therapie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs ist die Substanz CR 242 nicht geeignet. Hier empfiehlt sich erst nach sicher nachgewiesener Säuresekreptionshemmung ein kontrollierter Therapieversuch bei definierten Patientenkollektiven.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ANDERSSON, S. Der Mechanismus der Gastrinfreisetzung (Referat).
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75 (1969), 235
Verl. v. J. F. Bergmann, München
- (2) BARON, J. H. The clinical use of gastric function tests.
Scand. J. Gastroent. 6 (1970), 9
- (3) BARTELHEIMER, H. Endokrine Einflüsse auf den Gastrointestinaltrakt.
Referat. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75 (1969), 225
Verl. v. J. F. Bergmann, München
- (4) BAUME, P. E. Mode of action of gastrone inhibitor of gastric acid
and pepsin in man.
Gut 8 (1967), 199
- (5) BLACK, B. Hyperparathyreoidism.
Charles Thomas, Springfield III, 1953
- (6) BOCKUS, H. L. Gastroenterology.
1. Bd., 2. Aufl., Philadelphia/London 1963
- (7) BOLCK, F. Zusammenfassung der Funktionskreise am Beispiel
der Geschwürkrankheit des Magens und Duodenums.
Kapitel: Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie,
Springer Verl. 1960
- (8) BONFILS, S. Physiologische und klinische Erkenntnisse der Gastrin-
forschung.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75 (1969), 230
Verl. v. J. F. Bergmann, München
- (9) BRADY, J. V. Ulcers in "executive" monkeys.
Scientific American 199 (1958), 95
- (10) BROOKS, F. P. Gastric secretion: The hypothalamus and the vagus.
In: The stomach, ed. by Ch. M. Thompson, D. Ber-
kowitz and E. Polish.
Grune u. Stratton, New York - London 1967
- (11) BÜCHNER, F. Die Pathogenese der peptischen Veränderungen.
G. Fischer, Jena 1931
- (12) BÜCHNER, F. Peptische Gastritis.
Dtsch. med. Wschr. 39 (1934)
- (13) CARD, W. I.,
I. N. MARKS The relationship between the acid output of the
stomach following "maximal" histamine stimulation
and the parietal cell mass.
Clin. Sci. 19 (1960), 147
- (14) CHARTERS, A. C.,
W. D. ODELL,
W. D. DAVIDSON,
J. C. THOMPSON Gastrin: Immunochemical properties and measure-
ment by radioimmunoassay.
Surgery 66 (1969), 104

- (15) COX und BARNES siehe bei N. Henning (39)
- (16) COX, A.J. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. Arch.Path. 54 (1952), 407
- (17) CUMMINS, A.J. Gastric analysis. Methods and interpretation. In: The stomach, ed. by Ch.M. Thompson, D. Berkowitz and E. Polish. Grune and Stratton, New York - London, 1967
- (18) DAVENPORT, H.W. Physiologie der Verdauung. F.K. Schattauer Verl. Stuttgart/New York 1971
- (19) DEMLING, L. Klinik und Therapie der Magenkrankheiten. In: Der kranke Magen v. L. Demling Verl. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1970
- (20) DEMLING, L. Sekretion des Magens. In: Klinische Gastroenterologie. Bd.1, von L. Demling Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
- (21) DEMLING, L. Peptisches Ulkus. In: Klinische Gastroenterologie. Bd.1, Herausgeg. von L. Demling Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- (22) DOLL, R.,
D. HILL,
C. HUTTON Behandlung von Magengeschwüren mit Carbenoxolon-Natrium und Oestrogenen. Referat aus Gut 6 (1965), 19
- (23) DOLLINGER, H. Magensäurebestimmung mit Histalog und Pentagastrin - ein Vergleich. Diagnostik 2 (1972), 70
- (24) DRAGSTEDT, L.R. Vagotomy in the surgical treatment of peptic ulcer. Surg.Clin.N.Amer. 46 (1966), 1153
- (25) DRAGSTEDT, L.R. The physiology of the gastric antrum. In: The stomach. Ed. by Ch.M. Thompson, D. Berkowitz, E. Polish. Grune and Stratton, New York - London 1967
- (26) DRAGSTEDT, L.R. The physiology of the gastric antrum. Arch.Surg. 75 (1957), 552
- (27) DRAGSTEDT, L.R. Gastrin and peptic ulcer. Arch.Surg. 91 (1965), 1005
- (28) ELSTER, K. Pathologisch-anatomisches Bild der Magenkrankheiten. Das peptische Ulkus. In: Der kranke Magen. Von L. Demling. Verl. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1970
- (29) FAINER, D.,
J. HALSTEDT Sources of upper alimentary tract haemorrhage in cirrhosis of the liver. J.Amer.med.Ass. 157 (1955), 413

- (30) GILL, A.M. Gastric ulcer.
Brit.med. 1968/III, 415
- (31) GOODIER, T.E.W. Histopathology of Gastric Ulcers Treated with Carbenoxolone.
Symposium Carb.Sod., roy.Soc.Med., London 1967
- (32) HAFTER, E. Die Therapie des Ulkus und der Gastritis in der Praxis.
Therapeutische Berichte 4 (1969), 214
Bayer Leverkusen
- (33) HALPERN, B.N. Recherches sur une nouvelle série chimique de corps doués de propriétés anti-histaminiques et antianaphylactiques: Les dérivés de la thiodiphenylamine.
Arch.int.Pharmacodyn. 74 (1947), 314
- (34) HART, W. Die Funktionsprüfung der Magensekretion aus chirurgischer Sicht.
Med.Klinik 64 (1969), 231
- (35) HAUSER, G. Die haemorrhagische Erosion. In: Henke, F., D. Lubarsch. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I, Springer, Berlin 1926.
- (36) HELWING, E., Die Grundlagen der Magensaftanalyse und ihre Bedeutung für die Ulkuschirurgie.
Med.Welt 49 (1971), 1957
- (37) HENNING, N. Zur Ätiopathogenese, Diagnose und Indikation zur chirurgischen Therapie des gastroduodenalen Geschwürs.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 308 (1964), 323
- (38) HOLLANDER, F. The composition and mechanisms of formation of gastric acid secretion.
Science 110 (1948), 57
- (39) HOLLE, F. Individualisierende chirurgische Behandlung des Gastroduodenalulkus (GDU).
In: Klinische Gastroenterologie. Bd. I, Herausgeg. von L. Demling
Georg Thieme Verl. 1973
- (40) HOLLE, F. Pathophysiologische Gesichtspunkte in der chirurgischen Verfahrenswahl beim Gastroduodenalulkus.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969), 267
Verl.v.J.F.Bergmann, München
- (41) HOLLE, F., H. HEYMANN, I. KLEMPA und R. LICK Die Vagotomie in der chirurgischen Behandlung des Gastroduodenalulkus.
Med.Klinik 64 (1969), 223
- (42) KAESSE, H. Ulcus pepticum. In: Pathophysiologie Bd.I, Herausgeg. v. E. Bock, G. Thieme Verl. Stuttgart 1972

- (43) KAEISS, H. und W. RAPP Erkrankungen des Magens. Ulcus pepticum. In: Innere Medizin, Bd.2, herausgeg. v. G. Schettler, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972), 263
- (44) KAY, A.W. Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. An augmented histamine test. Brit.Med.J. 2 (1953), 77
- (45) KIRILUK und MERENDINO Siehe bei N. Henning (39)
- (46) KONJETZNY, G.E. Die Entzündungen des Magens. In: P. Henke & Lubarsch (eds.), Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie. Bd.IV, Teil 2. Springer, Berlin 1928
- (47) KONTUREK, S.J., A. WYSOCKI, J. OLESKY Effect of medical and surgical vagotomy on gastric response to graded doses of pentagastrin and histamine. Gastroenterology 54 (1968), 392
- (48) KRAG, E. Longterm prognosis in medically treated peptic ulcer. Acta med.scand. 182 (1967), 651
- (49) LENZ, J., W. HARTEL, G. SCHUSTER Behandlung florerer Gastroduodenalulzera mit Carbenoxolon vor der Magenresektion. Med.Klinik 66 (1971), 553
- (50) LEVIN, E. J.B. KIRSNER, W.L. PALMER, C. BUTLER The variability and periodicity of the nocturnal gastric secretion in normal individuals. Gastroenterology 10 (1948), 939
- (51) MIEDERER, S.E., O. STADELMANN Physiologie und Pathophysiologie der Magensekretion. Med.Klinik 66 (1971), 1587
- (52) MORLEY, J.S., H.J. TRACY, R.A. GREGORY Structure-function relationships in the C-terminal tetrapeptide sequence of gastrin. Nature 207 (1965), 1356
- (53) NEUMAYR, A. Das Ulcus pepticum. Leber-Magen-Darm Nr. 4 (1972), 124
- (54) OTTENJANN, R. Spezielle Untersuchungsmethoden. In: Der kranke Magen. Herausgeg. von L. Demling Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien (1970)
- (55) OTTENJANN, R. Rationelle Diagnostik des Ulkuseidens. Diagnostik 2 (1972), 65
- (56) OTTENJANN, R. Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion. Med.Klinik 62 (1967), 489
- (57) OTTENJANN, R. Sekretionsanalysen des Magens. In: Klinische Gastroenterologie. Bd.I, herausgeg. von L. Demling. Georg Thieme Verl. Stuttgart (1973), 173

- (58) OTTENJANN, R.,
W. RÖSCH Therapie des Ulcus ventriculi mit Carbenoxolon-Natrium. Ergebnisse eines Doppelblindversuchs. Med.Klinik 65 (1970), 74
- (59) PETERS, H. Zur Physiologie der Magensäuresekretion und deren Bedeutung für die Ulkuschirurgie. Med.Klinik 65 (1970), 2246
- (60) POLACEK, M.A.,
E.H. ELLISON Parietal cell mass and gastric acid secretion in the Zollinger-Ellisonsyndrome. Surgery 60 (1966), 606
- (61) RÖSCH, W.,
R. OTTENJANN Doppelblindstudie mit Carbenoxolon-Natrium bei Ulcus ventriculi. Med.Klinik 66 (1971), 383
- (62) RÜTIMEYER, L. Das runde Magengeschwür. In: Handbuch für Spezielle Pathologie und Therapie Innerer Krankheiten. 1921. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin - Wien, Seite 1124
- (63) SAEGESSER, M. Der Ulkus-Magen. In: Aktuelle Probleme der Chirurgie, Bd.1, Verl. H. Huber, Bern/Stuttgart (1966)
- (64) SCHMIDT, H.A. Prinzipien einer medikamentösen Behandlung des peptischen Geschwürs. Therapiewoche Heft 16 (1972), 1343
- (65) STADELMANN, O.,
K. ELSTER,
R. OTTENJANN,
L. DEMLING Endoskopisch-biopsische Untersuchungen zur Histopathographie des Magenulkus. In: R. Ottenjann: Fortschritte der Endoskopie, Bd.2, Stuttgart 1970
- (66) STAVNEY, L.St.,
T. KATO, L.E. SAVAGE,
H.N. HARKINS,
L.M. NYHUS Parietal cell reactivity. Surg. Gynec. Obstet. 118 (1964), 1269
- (67) STRICKLAND, R.G.,
J.M. FISCHER,
K.B. TAYLOR Effect of prednisone on gastric function and structure in man. Gastroenterology 56 (1969), 675
- (68) SUN, D.C.H.,
H. SHAY Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its considerations in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. J.appl.Physiol. 11 (1957), 148
- (69) VIRCHOW, R. Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre der Unterleibsaffektionen. Virch.Arch.Bd. V, 1853, Seite 362
- (70) VÖLKER, D. Magensekretionsanalysen. Med. Welt 23, Heft 50 (1972), 1885
- (71) WATKINSON, G. Treating ulcer disease with Carbenoxolone sodium. Postgrad.Med. 44 (1968), 92

- (72) WEBER, Erna
Grundriß der Biologischen Statistik.
Anwendungen der mathematischen Statistik in Naturwissenschaft und Technik.
6. Auflage 1967, Seite 187
Gustav Fischer Verl. Stuttgart
- (73) WORMSLEY, K.G.,
M.J. GROSSMANN
Maximal histalog test in control subjects and patients with peptic ulcer.
Gut 6 (1965), 427
- (74) ZOLLINGER, H.U.
Verdaunungsorgane - Magen. In: Path. Anatomie Bd. II Spez. Pathologie.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1969
- (75) ZOLLINGER, R.M.
E.H. ELLISON
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann.surg. 142 (1955), 709

LEBENS LAUF

Am 19. Januar 1941 wurde ich, Alfred Lubberich, als drittes Kind des Kraftfahrers Josef Lubberich und seiner Ehefrau Maria, geborene Dick, in Krefeld geboren und katholisch getauft. Mein Vater ist aus dem Krieg nicht zurückgekehrt.

Von 1947 bis 1962 besuchte ich die Schule und legte am Altsprachlichen Zweig der Regio-Schule in Prüm in der Eifel die Reifeprüfung ab.

Nach zwei Semestern an der Pädagogischen Hochschule in Trier und einer längeren Erkrankung studierte ich vom Wintersemester 1964/65 an Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier legte ich am 16.12.1970 die Ärztliche Prüfung ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Mainz und Kirn war ich dreizehn Monate in der Chirurgischen Abteilung und sechs Monate in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Kirn tätig. Am 15. Oktober 1973 begann ich meine Facharzt-Ausbildung an der Abteilung für Anaesthesiologie am Stadtkrankenhaus Idar-Oberstein.

Ich bin mit der Krankenschwester Marta Lubberich, geborene Kočvarova, verheiratet. Wir haben eine Tochter Petra Lubberich.

